UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1935-1936. — N° 137

ÉTUDE

DE

DEUX SOUCHES DE BACILLES

ACIDO ET ALCOOLO RÉSISTANTS

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le lundi 27 juillet 1936

PAR

Jehan-Henri RICHARD

Élève du Service de Santé de la Marine

Né à GRENOBLE (Isère), le 9 mai 1913

Examinateurs de la Thèse

MM. AUBERTIN, professeur..... *Président*

DUBREUIL, professeur..... *Juges.*

LEURET, professeur..... *Juges.*

LACOSTE, professeur..... *Juges.*

BORDEAUX

IMPRIMERIE-LIBRAIRIE DELMAS

6, Place Saint-Christoly

1936

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1935-1936. — N° 137

ÉTUDE

DE

DEUX SOUCHES DE BACILLES

ACIDO ET ALCOOLO RÉSISTANTS

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le lundi 27 juillet 1936

PAR

Jehan-Henri RICHARD

Élève du Service de Santé de la Marine

Né à GRENOBLE (Isère), le 9 mai 1913

Examinateurs de la Thèse

MM. AUBERTIN, professeur..... *Président*

DUBREUIL, professeur..... } *Juges.*

LEURET, professeur ..... } *Juges.*

LACOSTE, professeur..... } *Juges.*

BORDEAUX

IMPRIMERIE-LIBRAIRIE DELMAS

6, Place Saint-Christoly

1936

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYEN : M. MAURIAC.

ASSESSEUR : M. LABAT.

DOYEN HONORAIRE : M. C. SIGALAS.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. POUSSON, MOURE, RIVIÈRE, BARTHE, DENIGÈS, BEILLE, CASSAËT, CHAVANNAZ, PACHON.

PROFESSEURS :

	MM.		MM.
Clinique médicale	MAURIAC.	Zoologie et parasitologie	MANDOUL.
id.	DUPÉRIÉ.	Médecine expérimentale	AUBERTIN.
Clinique chirurgicale	BÉGOUIN.	Clinique ophtalmologique	TEULIÈRES.
Clinique chirurgicale et gynécologique	GUYOT.	Clinique chirurg. infantile et orthopédie	ROCHER.
Pathologie et thérapeutique générales	CARLES.	Clinique méd. des maladies des enfants	CRUCHET.
Clinique d'accouchements	ANDÉRODIAS.	Chimie biologique et médicale	DELAUNAY.
Anatomie pathol. et microscopie clinique	SABRAZÈS.	Physique médicale et pharmaceutique	C. SIGALAS.
Anatomie	VILLEMIN.	Médec. coloniale et clin. des mal. exotiques	BONNIN.
Anatomie générale et histologie	G. DUBREUIL.	Clinique des malad. cutanées et syphilitiques	PETGES.
Hygiène	LEURET.	Clinique des maladies des voies urinaires	DUVERGEY.
Médecine légale et déontologie	LANDE.	Clinique des malad. nerveuses et mentales	ABADIE.
Electroradiologie et clin. d'électricité médic.	RÉCHOU.	Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN.
Chimie	CHELLE.	Toxicologie et hygiène appliquée	LABAT.
Botanique et matière médicale	GOLSE.	Hydrologie thérapeutique et climatologie	CREYX.
Pharmacie	DUPOUY.	Clinique dentaire	DUBECQ.

MM. LACOSTE (Histologie). PERY (Obstétrique). PERRENS (Maladies mentales). PAPIN (Chirurgie générale). R. SIGALAS (Parasitologie et sciences naturelles). JEANNENEY (Chirurgie générale).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Anatomie	N.	Chirurgie générale	CHARRIER.
id.	DUFOUR.	id.	LOUBAT.
Physiologie	FABRE.	Obstétrique	RIVIÈRE.
Médecine générale	DAMADE.	Ophtalmologie	BEAUVIEUX.
id.	PIÉCHAUD.	Oto-rhino-laryngologie	DESPONS.
id.	DELMAS-MARSALET.	Dermatologie et syphiligraphie	JOULIA.
id.	DE GRAILLY.	Physique médicale	WANGERMEZ.
id.	FONTAN.	Chimie générale pharmaceut. et toxicologie	VITTE.

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Physiologie	FABRE.	Zoologie et parasitologie	R. SIGALAS.
Médecine opératoire	PAPIN.	Physique médicale et pharmaceut que	WANGERMEZ.
Accouchements	RIVIÈRE.	Botanique	GIRARD.
Pathologie médicale	DELMAS-MARSALET.	Médecine légale	DERVILLÉE.
Puériculture	FAUGÈRE.	Bactériologie	MOUREAU.
Pharmacie chimique	VITTE.	Urologie	DARGET.

Ophtalmologie ..... MM. CABANNES (en congé).

Orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes. N.

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MON PERE — A MA MERE

A MA FEMME

A MON FRERE — A MA SŒUR

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A Monsieur le Médecin Général CAZAMIAN

Directeur de l'Ecole principale du Service de Santé
de la Marine et des Troupes coloniales,
Officier de la Légion d'honneur,
Officier du Mérite maritime,
Officier de l'Instruction publique.

A Monsieur le Médecin en Chef BRUN

Sous-Directeur de l'Ecole principale du Service de Santé
de la Marine et des Troupes coloniales,
Officier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre,
Officier de l'Instruction publique.

A MES MAITRES DE LA FACULTE DE MEDECINE

A MES PROFESSEURS DE L'ECOLE DU SERVICE DE SANTE DE LA MARINE

A Monsieur le Médecin Principal BIDEAU

Professeur agrégé de médecine navale,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre,
Officier d'Académie.

A Monsieur le Docteur MOUREAU

Chargé de cours de Bactériologie
à la Faculté de Médecine de Bordeaux,
Chef de laboratoire des hôpitaux,
Croix de guerre.

A Monsieur le Professeur A. LACOSTE

Docteur ès Sciences,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre,
Officier de l'Instruction publique.

A Monsieur le Professeur LEURET

Professeur d'Hygiène,
Médecin des Hôpitaux,
Médecin-chef du Sanatorium Xavier-Arnozan,
Médaille d'argent de l'Assistance publique,
Médaille des Epidémies,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Officier de l'Instruction publique.

Que ce modeste travail soit un gage
de mon inaltérable reconnaissance.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur E. AUBERTIN

Professeur de Médecine expérimentale,
Médecin des Hôpitaux,
Officier d'Académie.

Mon cher Maitre,

Je voudrais que mon travail vous exprime la fierté, la joie profonde que j'ai toujours eues à être votre élève. Croyez à mon immense reconnaissance, à toute mon affection.

AVANT-PROPOS

Au moment de quitter le laboratoire de médecine expérimentale, nous tenons à exprimer à notre maître, M. le Professeur Aubertin, notre profond attachement et notre immense gratitude.

Durant ces trois années où nous avons eu l'honneur de travailler à ses côtés, il n'a cessé de nous prodiguer ses conseils, de nous diriger pas à pas dans le cours de nos recherches. Toute la carrière qui s'ouvre devant nous portera toujours la marque de la haute personnalité de notre maître.

Nous tenons à assurer de notre reconnaissance M. le Professeur Boquet, qui, à son passage à Bordeaux, nous a fait l'honneur de nous donner l'appui de ses précieux conseils sur le sujet que nous avons étudié.

Que M. le Docteur Moureau trouve dans ce travail l'expression de nos remerciements sincères pour l'aide et les encouragements qu'il nous prodigua toujours avec une grande bienveillance sur un sujet qui lui était cher. Nous n'oublions pas que c'est lui qui nous a transmis ces souches, qu'il avait reçues de M. le Professeur Féré.

Tous nos remerciements vont également à M. le Professeur Lacoste, qui réalisa pour nous la partie anatomo-pathologique de notre travail; à M. le Professeur Dubreuil, qui se chargea de faire les microphotographies contenues dans cette thèse.

Que M. le Professeur Bideau trouve ici l'expression de notre gratitude pour l'appui qu'il nous apporta.

A tous nos camarades de laboratoire, aux laborantines de la Faculté et de l'Hôpital des Enfants qui nous ont apporté leur concours, nous adressons ici nos plus vifs remerciements.

ÉTUDE

DE

DEUX SOUCHES DE BACILLES

ACIDO ET ALCOOLO-RÉSISTANTS

INTRODUCTION

Dans ce travail, nous avons étudié deux souches de bacilles alcoolo et acido-résistants dont les caractères se rapprochent : d'une part, des bacilles tuberculeux et, d'autre part, des bacilles paratuberculeux.

Sur l'origine de ces souches, on sait peu de choses. C'est le Professeur Féré, qui, vers 1900, les isola dans son laboratoire et les nomma : l'une, souche « Sac »; l'autre, souche « Humide ». Peu avant sa mort, il confia les cultures à M. le Docteur Moureau, sans rien lui dire sur leurs origines. Ces souches nous furent confiées en 1933 afin d'en faire une étude d'ensemble.

Nous appuyant sur nos résultats, nous avons voulu montrer combien est mal tranchée la limite entre les bacilles tuberculeux et les bacilles paratuberculeux, les souches que nous avons étudiées, mais surtout la souche Humide, possé-

dant à la fois les caractères des uns et des autres. Enfin, dans nos conclusions générales, nous avons essayé de résumer l'état actuel de la question, des relations existant entre les bacilles tuberculeux et les bacilles paratuberculeux, et la façon dont les rapports de ces deux groupes de bacilles acido-résistants doivent être envisagés.

CHAPITRE PREMIER

CARACTERES CULTURAUX

A. — Souche Humide.

a) Conditions de développement.

Les cultures ne se développent qu'en aérobiose.

Nous n'avons jamais constaté de développement, même lent, à la température du laboratoire. Ce développement commence vers 30 degrés et se poursuit jusqu'aux environs de 50 degrés. La température de l'étuve à 35 degrés, 37 degrés, semble être la température optima.

b) Cultures sur milieux usuels au B. K.

Sur pomme de terre glycérinée, ensemencée abondamment, dès le troisième jour, apparaît un développement sous forme de petites traînées blanchâtres. La culture recouvre tout le milieu au cinquième jour. A la fin de la première semaine, un voile s'est formé dans le bas du tube de Roux. La culture s'accroît jusque vers le douzième ou quinzième jour. A ce moment, elle apparaît, extrêmement abondante, rugueuse, verruqueuse, formée de grumeaux blancs jaunâtres, d'aspect luisant, humide (voir fig. 1). Dans les cultures âgées de huit ou dix ans, nous avons observé de véritables amas en choux-fleurs remplissant presque tout le tube.

Sur milieu de Lœwenstein, les conditions de développement et l'aspect général des cultures est identique. Des isolements pratiqués sur ces milieux montrent, à côté de petites colonies grosses comme de toutes petites têtes d'épingle, un

peu bombées, lisses, à contours réguliers, d'autres colonies muriformes, dont la grosseur varie d'une grosse tête d'épingle à un gros grain de mil, parfois en forme de couronne, et qui semblent formées par la coalescence des petites colonies précédentes.

Sur les milieux liquides : bouillon glycériné, milieu de Sauton, une parcelle de voile ensemencée à la surface atteint les parois du ballon vers le sixième jour. A ce moment, ce voile est étendu comme une pellicule blanchâtre, brillante, glaireuse. Dans les jours suivants, il grimpe sur les parois du ballon, se plisse, prend un aspect grumeleux, ridé. Parfois, sur milieu de Sauton, il pousse dans la profondeur même du liquide, et la culture, vers la fin de la troisième semaine, atteint un développement extraordinaire, semblable à une grosse masse en chou-fleur, remplissant presque tout le milieu. Cependant, celui-ci ne se trouble jamais.

Durant tout le développement, le pH s'abaisse légèrement, passant en un mois et demi de 7,4 à 6,7 en milieu de Sauton, et de 7,4 à 7,2 en bouillon glycériné.

Les cultures de la Souche Humide sont difficilement émulsionnables.

c) Cultures sur les principaux milieux usuels.

C'est un caractère essentiel des souches étudiées de se développer sur les milieux usuels.

Cultures sur gélose. — Sur la gélose ensemencée apparaît vers le septième jour une culture assez grêle, d'aspect mat, uniforme, blanc jaunâtre, qui se détache facilement du milieu de culture. Par place apparaissent de petites colonies, grosses comme des têtes d'épingle, blanchâtres, rugueuses, assez sèches. Le développement se poursuit jusque vers le quinzième jour. Ces cultures sont facilement repiquables.

Cultures sur bouillon ordinaire. — Une parcelle de voile ensemencée à la surface du milieu se développe lentement et

Photo nº 1. — Cultures sur pomme de terre glycérinée, âgées de 1 mois. A gauche, la souche Humide; à droite, la souche Sac.

atteint les parois du ballon vers la fin de la troisième semaine. Ce voile est mince, brillant, transparent, fragile, avec, par places, des épaississements blanchâtres, remonte très peu sur les parois du ballon et ne pousse pas du tout en profondeur; le liquide reste clair.

Sur sérum coagulé, on note vers le dixième jour une culture très grêle.

On ne constate aucun développement en eau peptonée; également aucun développement en gélatine à la température du laboratoire.

d) Propriétés biologiques dans les cultures.

Nous avons ensemencé des géloses sucrées tournesolées; les sucres semblent favoriser le développement des cultures, mais nous n'avons noté aucun virage du tournesol avec le glucose, le lactose, le saccharose, le maltose, la mannite, la dulcite.

Les cultures en bouillon glycériné dégagent une forte odeur de tuberculine.

Dans les bouillons ensemencés, nous n'avons pas trouvé d'indol.

Très rarement, dans les cultures sur pomme de terre glycérinée, nous avons observé la présence de pigments rosés.

La vitalité des cultures est très grande. Des cultures sur pomme de terre glycérinée, ayant deux, quatre, cinq, huit et douze ans de placard, sont reparties, au bout de quinze jours, sur pomme de terre glycérinée.

Les cultures sur gélose, au bout d'un mois et demi à deux mois, ne sont plus repiquables.

B. — Souche Sac.

Dans l'ensemble, les propriétés culturales sont semblables à celles de la Souche Humide. Nous ne signalerons que les points qui les séparent l'une de l'autre.

a) Dès les premiers jours de son développement, la culture Sac prend un aspect lisse, crémeux, luisant, un peu mamelonné (voir fig. 1).

Sur milieu de Lœwenstein, elle forme également une crème luisante, un peu plissée. En séparation, on peut voir, comme dans la Souche Humide, de très petites colonies arrondies, comme de toutes petites têtes d'épingle, lisses, un peu bombées, qui semblent s'agglomérer pour former des amas mamelonnés.

b) En bouillon glycériné, milieu de Sauton, le voile qui se forme dans les premiers jours a un aspect plus mat, semble formé de petits grumeaux comme des grains de semoule serrés, qui tombent facilement dans le liquide. Ceux-ci s'agglomèrent par la suite, et l'on retrouve dans le voile cet aspect lisse et brillant, crémeux, un peu plissé, observé dans les cultures sur pomme de terre glycérinée, et qui constitue vraiment le caractère essentiel de cette culture Sac.

c) Sur gélose ou bouillon ordinaire, la culture part plus difficilement. Le développement, bien que très visible, est plus grêle, l'aspect toujours plus luisant que dans les cultures de la Souche Humide. Les repiquages sont moins faciles.

d) Une parcelle de la culture Sac se laisse facilement émulsionner, à tel point que, lorsqu'on examine dans les premiers jours le tube de Roux où commence à se former un voile, celui-ci se dissocie à la moindre secousse en fines particules, et il semblerait, si l'on y prenait garde, que la culture trouble le milieu.

CHAPITRE II

CARACTERES MICROSCOPIQUES

A. — Souche Humide.

a) Morphologie dans une culture sur pomme de terre glycérinée agée de trois semaines.

Coloration par la méthode de Gram. — Les bacilles que nous étudions se colorent facilement par la méthode de Gram. Sur un frottis ainsi coloré, on peut voir deux sortes d'éléments : des formes bacillaires et une substance amorphe.

Les formes bacillaires se présentent sous l'aspect de bâtonnets grêles, de un μ à un demi μ de large environ, droits, incurvés et même flexueux, de longueur essentiellement variable depuis la forme granulaire de quelques μ jusqu'à la forme filamenteuse de cinquante à cent μ. Les formes moyennes de cinq à sept μ, sont les plus abondantes. Ce qui domine dans tout cela, c'est l'extrême diversité morphologique. Les éléments bacillaires se montrent formés : d'une part, de granulations gramophiles qui occupent parfois tout le corps bacillaire, donnant à celui-ci un aspect de bâtonnet Gram positif; d'autres fois, ce sont de simples granulations dispersées en chaînettes à l'intérieur du bacille, lui-même coloré en rose par le Ziehl dilué (v. fig. 2).

La substance amorphe, plus ou moins abondante suivant les cultures, se colore par le Ziehl dilué. Sur elle semblent reposer de nombreuses formes bacillaires.

Coloration par la méthode de Ziehl. — Les germes étudiés sont fortement acido et alcoolo-résistants. Ils résistent

à une décoloration de plus de cinq minutes à l'acide azotique au tiers, et de dix minutes à l'alcool absolu. Sur un frottis ainsi coloré, on peut voir des formes fuchsinophiles bacillaires, de structure assez homogène (on rencontre cependant quelques formes granuleuses) dont la morphologie est semblable à celle que nous avons observée avec la coloration de Gram. La substance amorphe, colorée par le bleu de méthylène, est moins abondante que dans les frottis colorés par le Gram. Nous pensons qu'elle doit être attaquée par l'acide azotique. En effet, si nous colorons un frottis par un simple bleu de méthylène, outre les formes bacillaires qui sont colorées en bleu pâle, la substance amorphe est très abondante et fortement imprégnée de colorant.

Si nous pratiquons enfin une coloration de Fontès, nous voyons apparaître nettement les trois éléments décrits :

des corpuscules gramophiles;
une substance bacillaire fuchsinophile;
une substance amorphe cyanophile.

b) Variations de morphologie avec l'age des cultures.

A partir du deuxième mois, on voit les formes filamenteuses devenir très abondantes, se grouper pour donner l'aspect en « moustaches tordues », en faisceaux, tandis que la substance gramophile qu'elles contiennent devient plus granuleuse.

Dans le cas d'une culture âgée de trois mois et demi, nous avons observé une transformation en forme de Streptothrix. Dans ce cas (voir fig. 3), les filaments sont épaissis, flexueux, renflés en massue, et contiennent de nombreuses granulations gramophiles. Ces formes ne sont pas acido et alcoolo-résistantes et sont bien colorées par le bleu de méthylène.

Dans les cultures de cinq ans, huit ans, dix ans, les formes granulaires, gramophiles, prédominent, le plus souvent isolées comme si les formes filamenteuses s'étaient désagrégées. Cependant, on trouve encore de nombreuses formes

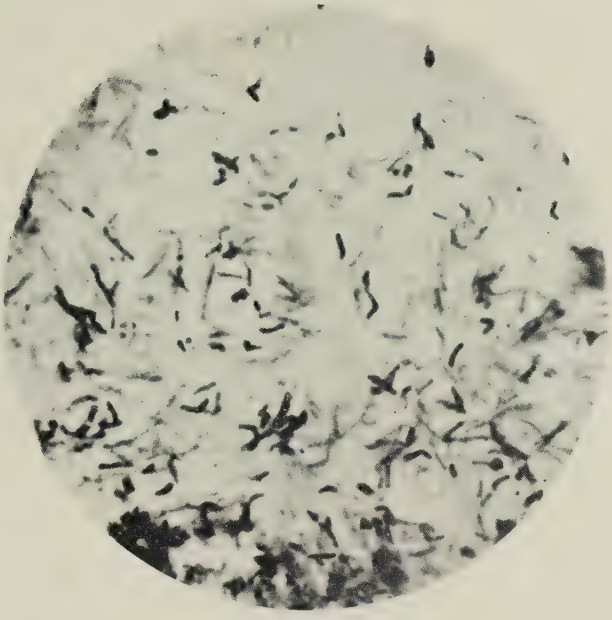

Photo n° 2. — Coloration de Gram sur un frottis de la souche Humide âgée de 27 jours.

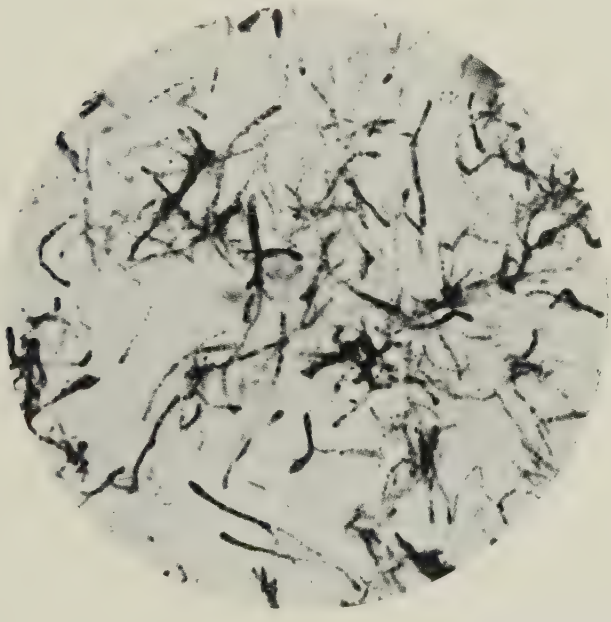

Photo n° 3. — Formes de Streptothrix dans une culture de la souche Humide âgée de 3 mois et demi (Coloration de Gram).

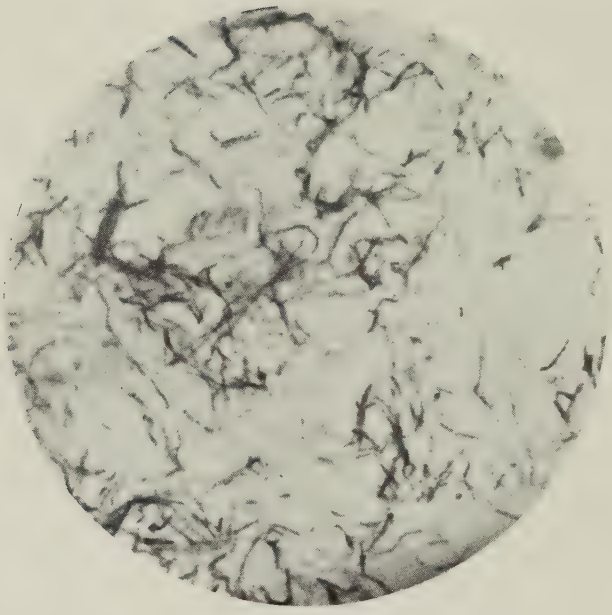

Photo n° 4. — Formes filamenteuses dans une culture de la souche Sac âgée de 1 an (Coloration de Gram).

bacillaires acido et alcoolo-résistantes mais d'aspect également granuleux.

c) Variations de la morphologie avec le milieu de culture.

Dans les cultures en milieu liquide, on retrouve dans le voile l'aspect aréolaire de la substance cyanophile, classiquement décrit.

Dans les cultures sur gélose, on note une nette prédominance des formes courtes qui se disposent en petits amas enchevêtrés, parfois en palissade. Ces formes sont bien acido et alcoolo-résistantes et conservent cette propriété malgré de nombreux repiquages.

B. — Souche Sac.

La morphologie, les propriétés tinctoriales que nous avons décrites pour la Souche Humide, se retrouvent point par point pour la Souche Sac. Nous ne décrirons que les rares caractères qui nous semblent différencier les deux souches au point de vue microscopique.

a) La Souche Sac présente dans les frottis un aspect plus grêle, les granulations gramophiles sont plus tenues, plus espacées dans les corps bacillaires.

b) Nous n'avons jamais observé dans les cultures des formes de Streptothrix aussi nettes que pour la Souche Humide, mais cependant de nombreuses formes filamenteuses (voir fig. 4).

CHAPITRE III

POUVOIR PATHOGENE EXPERIMENTAL

I. — *Pouvoir pathogène pour le cobaye.*

Des émulsions de cultures, âgées de trois semaines, ont été inoculées à des doses différentes, par des voies différentes. Les animaux étaient sacrifiés à des intervalles variables. Nous décrirons dans ce chapitre les lésions macroscopiques observées, réservant un chapitre aux lésions microscopiques.

A. — Souche Humide.

a) Inoculations par voie sous-cutanée (sous la peau de l'abdomen).

1° *Dose de 1 milligramme.* — Trois cobayes inoculés :

Le premier, sacrifié au bout d'un mois, ne présentait qu'un peu de caséum au point d'inoculation : B. A. R.[1] +. Le reste est normal, pas de B. A. R. dans les frottis d'organes.

Les deux autres, sacrifiés au troisième et septième mois, sont absolument normaux.

2° *Dose de 5 milligrammes.* — Cinq cobayes inoculés. Ils sont sacrifiés respectivement :

— *Au huitième jour :* Œdème gélatineux au point d'inoculation. La rate est un peu granuleuse : B. A. R. +, les autres organes sont normaux. Pas de B. A. R. dans les frottis.

---

(1) Nous conserverons au cours de notre travail cette abréviation de B. A. R. pour bacilles acido et alcoolo-résistants.

— *Au quinzième jour :* Une masse fibreuse, granuleuse, dans le bord libre de l'épiploon : B. A. R. +. La rate est un peu grosse, granuleuse : B. A. R. + ; les autres organes sont normaux et ne contiennent pas de B. A. R.

— *Au bout d'un mois :* Caséum au point d'inoculation. Grosse masse caséeuse dans le bord libre de l'épiploon : B. A. R. +. Les organes sont d'aspect normal, cependant B. A. R. + dans le foie.

— *Au bout de trois mois :* Absence totale de lésions. Pas de B. A. R. dans les organes.

— *Au bout d'un an :* Du caséum sous la peau : B. A. R. + (très rares); les organes sont normaux et ne contiennent pas de B. A. R.

3° *Dose de 10 centigrammes.* — Trois cobayes sont inoculés.

Vingt jours après l'inoculation, l'un meurt. A l'autopsie : Rien au point d'inoculation. Grosse masse caséeuse au milieu des anses grêles. La rate est doublée de volume et présente quelques petits tubercules; elle est recouverte de fausses membranes blanchâtres. Les poumons sont hépatisés. Tous les organes sont bourrés de B. A. R.

Un mois et demi après l'inoculation, un autre meurt avec des lésions semblables. Nombreux B. A. R. dans les organes.

Neuf mois après, le troisième est sacrifié. L'autopsie est entièrement négative. On ne trouve pas de B. A. R. dans les frottis des organes.

b) Inoculation par voie intrapéritonéale.

1° *Dose de 1 milligramme.* — Un cobaye sacrifié au septième mois : Autopsie négative. Pas de B. A. R. dans les organes.

2° *Dose de 5 milligrammes.* — Deux cobayes inoculés :

L'un meurt au premier mois. On trouve quelques granulations caséeuses dans le bord libre de l'épiploon : B. A. R. +. Le reste est normal.

Le deuxième, sacrifié au septième mois, présentait une autopsie entièrement négative.

3° *Dose de 10 centigrammes.* — Deux cobayes inoculés :

Vingt jours après l'inoculation, l'un meurt. Il présentait à l'autopsie une congestion intense de tous les organes. Quelques petits tubercules sur le foie. Tous les organes sont bourrés de B. A. R.

Six mois après l'inoculation, l'autre est sacrifié. A l'autopsie, la rate est légèrement augmentée de volume. Le poumon gauche, dans son lobe inférieur, présente une petite caverne du volume d'un noyau de cerise, remplie de caséum (voir fig. 6). Un point caséeux dans le lobe inférieur du poumon droit. On trouve de rares B. A. R. dans les frottis de ce caséum.

c) Inoculation par voie intraveineuse.

1° *Dose de 1 milligramme.* — Un cobaye sacrifié au septième mois : Autopsie négative.

2° *Dose de 5 milligrammes.* — Trois cobayes inoculés.

Un mort au huitième jour : A l'autopsie, congestion de tous les organes, qui sont bourrés de B. A. R.

Les deux autres, sacrifiés aux cinquième et sixième mois, présentaient des autopsies entièrement négatives. Absence de B. A. R. dans les frottis.

B. — Souche Sac.

a) Inoculation par voie cutanée.

1° *Dose de 1 milligramme.* — Trois cobayes inoculés :

L'un sacrifié au premier mois, les deux autres au sixième et septième mois, ne présentaient aucune lésion macroscopique. On ne trouve pas de B. A. R. dans les frottis d'organes.

2° *Dose de 5 milligrammes.* — Cinq cobayes inoculés et sacrifiés respectivement :

— *Au huitième jour :* Un petit pois de caséum dans le péritoine sous-hépatique : B. A. R. +. Les organes sont d'aspect normal, mais on trouve de nombreux B. A. R. dans les frottis.

— *Au quinzième jour :* Quelques taches blanchâtres sur le foie. La rate est un peu grosse. Pas de B. A. R. dans les frottis d'organes.

— *Au bout d'un mois :* Nodule caséeux au point d'inoculation : B. A. R. +. Organes d'aspect normal. Pas de B. A. R. dans les frottis.

— *Au bout de deux mois :* Un chapelet caséeux dans l'épiploon. Tout le reste est normal. Pas de B. A. R. dans les frottis d'organes.

— *Au bout de cinq mois, six mois, un an :* Absence totale de lésions. Pas de B. A. R. dans les frottis.

3° *Dose de 10 centigrammes.* — Trois cobayes inoculés :

Au bout de trois semaines, l'un est sacrifié. Il présentait à l'autopsie un gros amas caséeux inclus dans la paroi musculaire (face péritonéale). Quelques tubercules sur le foie. La rate était doublée de volume. Les poumons étaient normaux. Dans les frottis de ces organes, on trouve de nombreux B.A.R.

— Au deuxième mois, le deuxième cobaye est sacrifié. A l'autopsie, on trouve du caséum dans le bord libre de l'épiploon. Les organes sont d'aspect normal. Pas de B. A. R. dans les frottis.

— Au sixième mois, le troisième cobaye est sacrifié. A l'autopsie : Gros amas caséeux sous la peau, dans une poche durcie, comme calcifiée : B. A. R. + (rares). Les organes sont normaux. Pas de B. A. R. dans les frottis.

b) Inoculation par voie intrapéritonéale.

1° *Dose de 1 milligramme.* — Un cobaye sacrifié au septième mois. Un peu de caséum dans l'épiploon. Tout le reste est normal.

2° *Dose de 5 milligrammes.* — Deux cobayes inoculés.

Au premier mois, l'un meurt. A l'autopsie, on ne trouve qu'un peu de caséum dans le bord libre de l'épiploon : B. A. R. +.

Un deuxième est sacrifié au sixième mois. L'autopsie est entièrement négative. Pas de B. A. R. dans les frottis.

3° *Dose de 10 centigrammes.* — Deux cobayes inoculés :

Tous deux, sacrifiés au huitième mois, présentaient quelques amas caséeux péritonéaux, une rate doublée de volume entourée d'adhérences. Le reste était normal. Pas de B.A.R. dans les frottis des organes.

c) Inoculation par voie intraveineuse.

1° *Dose de 1 milligramme.* — Un cobaye sacrifié au septième mois. Autopsie entièrement négative. Pas de B. A. R. dans les frottis.

2° *Dose de 5 milligrammes.* — Deux cobayes inoculés :

Huit jours après, l'un meurt. A l'autopsie, la rate était doublée de volume, les organes congestionnés. Nombreux B.A.R. dans les frottis.

Au sixième mois, le deuxième est sacrifié. L'autopsie est entièrement négative. Pas de B. A. R. dans les frottis.

CONCLUSIONS

A. — Jusqu'à la dose de 5 milligrammes, les deux souches étudiées produisent chez le cobaye :

1° Des lésions locales caséeuses qui persistent, ne s'accompagnent pas de retentissement ganglionnaire. Ces lésions semblent avoir une certaine affinité pour le péritoine.

2° Des lésions organiques qui se traduisent :

a) Dans les jours suivant l'inoculation, par une congestion des organes avec splénomégalie entraînant parfois, surtout après l'inoculation intraveineuse, la mort de l'animal. A ce

moment et jusqu'à la fin du premier mois, on trouve des B. A. R. dans les frottis des organes.

b) Si l'animal ne meurt pas à cette période, ces phénomènes rétrocèdent; dès le premier mois, on ne trouve plus de bacilles dans les frottis, et les animaux survivent.

B. — A la dose de 10 centigrammes :

1° Les deux souches produisent des lésions caséeuses aux points d'inoculation, sans retentissement ganglionnaire.

2° Des lésions organiques :

a) *Pour la Souche Sac.* — Tous les animaux inoculés survivent à l'inoculation. Ils présentent dans les premières semaines quelques tubercules sur le foie, une importante splénomégalie avec réaction péritonéale à fausses membranes. Les poumons sont d'aspect normal. A ce moment, les frottis de tous les organes sont bourrés de B. A. R.

A partir du deuxième mois, on ne trouve plus de tubercules apparents, la rate reste néanmoins très grosse, entourée de nombreuses adhérences péritonéales fibreuses. On ne trouve pas de B. A. R. dans les frottis des organes.

b) *Pour la Souche Humide.* — Plus de la moitié des animaux meurent dans le premier mois suivant l'inoculation avec une congestion intense des organes, quelques tubercules sur le foie et la rate, qui est très grosse. Une réaction péritonéale importante à fausses membranes.

Chez les animaux survivants sacrifiés au sixième mois, la splénomégalie demeure et, dans un cas, après inoculation intrapéritonéale, nous avons pu produire au niveau des poumons la formation de grosses cavernes remplies de caséum.

II. — *Pouvoir pathogène pour le lapin.*

Le 24 novembre 1933, les inoculations suivantes sont faites avec des émulsions bacillaires provenant de cultures sur pommes de terre glycérinées, âgées d'un mois. Un lapin est employé pour chaque dose.

A. — Souche Humide.

a) Inoculations par voie sous-cutanée.

1° *Dose de* 5 *centigrammes.* — Le lapin est sacrifié au huitième mois. A l'autopsie, on trouve du caséum au point d'inoculation : B. A. R. +. Les organes sont normaux. Pas de B. A. R. dans les frottis.

2° *Dose de* 1 *centigramme.* — L'animal présente un amaigrissement progressif et meurt cachectique au huitième mois. L'autopsie est cependant entièrement négative, et l'on ne trouve pas de B. A. R. dans les frottis.

3° *Dose de* 5 *milligrammes.* — Le lapin sacrifié au huitième mois est entièrement normal. Pas de B. A. R. dans les frottis.

b) Inoculations par voie intrapéritonéale.

Dose de 5 *milligrammes.* — Le lapin est sacrifié au huitième mois. Autopsie négative. Pas de B. A. R. dans les frottis des organes.

c) Inoculations par voie intraveineuse.

Dose de 5 *centigrammes et de* 1 *centigramme.* — Les lapins sont morts respectivement le sixième et le treizième jour après l'inoculation. Ils présentaient à l'autopsie des organes congestionnés. Dans les frottis, on trouve de nombreux B. A. R.

Dose de 5 *milligrammes.* — Le lapin est mort un mois après l'inoculation. Les organes sont d'aspect normal et pourtant bourrés de B. A. R.

Le sang du cœur est ensemencé sur gélose. Au bout d'un mois et demi, il se développe sur le milieu, des colonies de bacilles alcoolo-acido-résistants, à forme courte. On les repique sur pommes de terre glycérinées, et l'on retrouve tous les caractères de la Souche Humide.

B. — Souche Sac.

a) Inoculations par voie sous-cutanée.

Dose de 5 centigrammes. — Au point d'inoculation apparaît vers le quinzième jour une tumeur qui régresse à partir du quatrième mois, ne s'accompagnant d'aucun retentissement ganglionnaire. Le lapin est sacrifié au huitième mois. L'autopsie est négative. On ne trouve pas de B. A. R. dans les frottis des organes.

b) Inoculations par voie intrapéritonéale.

1° *Dose de 5 centigrammes.* — Le lapin maigrit progressivement et meurt au troisième mois. A l'autopsie, on trouve de grosses masses caséeuses intrapéritonéales : B. A. R. +. Les organes sont normaux. On ne trouve pas de B. A. R. dans leurs frottis.

2° *Dose de 5 milligrammes.* — Le lapin est sacrifié au septième mois. L'autopsie est négative. Pas de B. A. R. dans les frottis.

c) Inoculations par voie intraveineuse.

1° *Dose de 5 centigrammes et de 1 centigramme.* — Les deux lapins sont morts au huitième jour. A l'autopsie, les organes sont congestionnés. Nombreux B. A. R. dans les frottis.

2° *Dose de 5 milligrammes.* — Le lapin maigrit et meurt cachectique au bout de six mois. L'autopsie est négative. On ne trouve pas de B. A. R. dans les frottis des organes.

CONCLUSIONS

Aussi bien pour la Souche Sac que pour la Souche Humide, à forte dose :

1° Par voie sous-cutanée et intrapéritonéale, on obtient des lésions caséeuses au point d'inoculation, qui ont ten-

dance à régresser, qui ne s'accompagnent pas de retentissement ganglionnaire, qui ne se généralisent pas aux organes.

2° Par voie intraveineuse, dans la plupart des cas, les lapins meurent dans les premiers jours avec une congestion de tous les organes, qui contiennent de nombreux B. A. R., sans lésions spécifiques macroscopiques, bref avec les lésions de la tuberculose du type Yersin.

La Souche Sac à la dose de 5 milligrammes se montre moins virulente et n'entraîne la mort qu'au bout de six mois après un amaigrissement progressif, sans lésions apparentes, sans B. A. R. dans les frottis des organes.

III. — *Pouvoir pathogène pour la poule.*

Le 24 novembre 1933, les inoculations suivantes sont faites dans la veine de l'aile, avec des émulsions bacillaires provenant de cultures sur pommes de terre glycérinées âgées d'un mois. Une poule est inoculée pour chaque dose.

A. — Souche Humide.

Dose de 1 centigramme. — Dans les jours suivant l'inoculation, l'animal est engourdi. Il meurt un mois après. A l'autopsie, les organes sont un peu congestionnés; la rate n'est pas sensiblement augmentée de volume. Dans les frottis, on trouve de très nombreux B. A. R.

Dose de 5 milligrammes, 2 milligrammes, 1 milligramme. — Les animaux sont sacrifiés au huitième mois. Les autopsies sont entièrement négatives. On ne trouve pas de B. A. R. dans les frottis des organes.

B. — Souche Sac.

Dose de 1 centigramme, 5 milligrammes, 2 milligrammes, 1 milligramme. — La poule qui a reçu 1 centigramme est un peu engourdie dans les jours suivant l'inoculation.

Toutes sont sacrifiées au huitième mois. Les autopsies sont entièrement négatives. Pas de B. A. R. dans les frottis.

CONCLUSIONS

Seule la Souche Humide injectée par voie intraveineuse à la dose énorme de 1 centigramme est capable d'entraîner la mort avec congestion de tous les organes. A la même dose, la Souche Sac reste sans action ainsi que toutes les doses plus faibles pour les deux souches.

CHAPITRE IV

LESIONS MICROSCOPIQUES CHEZ LE COBAYE

Les cobayes inoculés ont été sacrifiés à des intervalles différents, et les coupes pratiquées par les divers organes ont été étudiées par M. le Professeur Lacoste.

A. — Souche Humide.

I. — Lésions produites par la souche Humide à la dose de 5 milligrammes en injection sous-cutanée.

1° *Cobaye sacrifié au bout de huit jours.*

a) Au niveau du foie : On ne constate ni réactions, ni lésions.

b) Au niveau de la rate : Les sinus sont en général dilatés, les cellules endothéliales épaissies, gonflées, en voie de desquamation. On est surtout frappé par l'abondance des figures de phagocytose des globules rouges.

c) Au niveau des poumons : Lésions encore discrètes et limitées d'alvéolite séro-fibrineuse, avec exsudat fibrineux intra-alvéolaire et cellules du type macrophagique dont certaines sont dégénérées.

2° *Cobaye sacrifié au bout de quinze jours.*

a) Au niveau du foie : Il existe d'assez nombreux îlots (de préférence périvasculaires) de réaction épithélioïdo-lymphoïde. Dans le centre, les cellules épithélioïdes tendent manifestement à se fusionner sans cependant aboutir encore à la constitution de cellules géantes typiques.

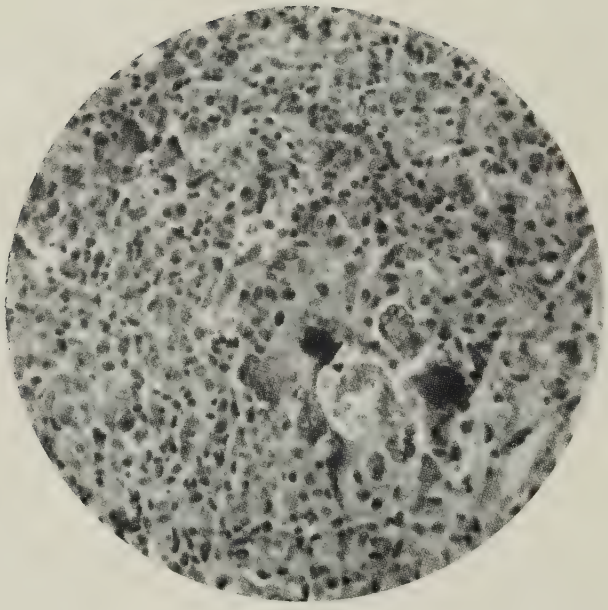

Photo nº 5. — Follicule typique dans un poumon de cobaye inoculé depuis 15 jours avec 5 mg. de souche « Humide ». — Grossissement : 1/200.

b) Au niveau de la rate : Violente réaction réticulaire de la pulpe rouge. Les sinus sont remplis de cellules macrophages à noyau clair. Dans beaucoup d'endroits, la pulpe est homogène et on a peine à distinguer les sinus et les cordons. En divers points, on constate une tendance à l'organisation en nodules sphéroïdaux de cellules d'aspect épithélioïde. On note aussi la tendance de ces cellules épithélioïdes à se fusionner en plasmodes et à former des cellules géantes dont certaines sont assez typiques. Pas de réaction myéloïde, mais réaction réticulaire au niveau de certains corpuscules de Malpighi.

c) Au niveau des poumons : Epaississement généralisé des cloisons alvéolaires avec multiplication abondante à leur niveau d'hystiocytes à type lymphocytaire. Il existe plusieurs nodules isolés de cellules lymphoïdes. On trouve un follicule volumineux, comprenant des cellules épithélioïdes et des lymphocytes mélangés, sans couronne lymphocytaire périphérique, mais dont le centre renferme des cellules géantes et une masse caséeuse. En un point de ce follicule, infiltration de polynucléaires (v. fig. 5).

3° *Cobaye sacrifié au bout d'un mois.*

a) Au niveau du foie : On note au voisinage des veines centro-lobulaires des îlots d'infiltration lymphocytaire. Les cellules hépatiques ne semblent pas altérées.

b) Au niveau de la rate : Il existe des lésions semblables à celles que l'on a observées au bout de quinze jours.

c) Au niveau des poumons : Il existe toujours quelques nodules épithélio-lymphoïdes, périvasculaires.

4° *Cobaye sacrifié au bout de sept mois.*

a) Au niveau du foie : Dans l'ensemble, l'organe est normal. En quelques points, d'ailleurs rares, on note quelques lésions d'endophlébite portale, non spécifiques.

b) Au niveau de la rate : On ne trouve pas de lésions tuberculeuses typiques. La pulpe blanche paraît dans l'ensemble

normale. La pulpe rouge frappe par son aspect général déshabité. Les sinus veineux ne renferment pas de cellules libres. Leurs cellules endothéliales ont une apparence gonflée, quelques-unes d'entre elles sont en voie de desquamation. Au niveau des cordons de Billroth, la pulpe rouge est surtout constituée par des cellules fixes du réticulum. Il n'y a pas de réaction fibreuse à proprement parler, mais raréfaction des cellules libres. En résumé, lésions de splénite chronique avec réticulose et arrêt des phénomènes de multiplication et de mobilisation des cellules de la pulpe rouge.

c) Au niveau des poumons : Lésions diffuses d'alvéolite avec épaississement des parois alvéolaires, distension des réseaux capillaires, phénomènes plus ou moins accentués suivant les endroits, envahissement des cavités alvéolaires par des cellules du type macrophagique avec quelques rares polynucléaires. Il n'existe nulle part des follicules tuberculeux même atypiques, mais on a pu voir dans certaines régions de rares cellules géantes.

d) Au niveau des reins : Lésions diffuses de néphrite épithéliale plus accusées dans la substance corticale que dans la substance médullaire. Ces lésions consistent en un gonflement œdémateux des glomérules, qui sont congestionnés, sans présenter cependant d'hémorragies, en phénomènes de dégénérescence graisseuse des cellules des tubes urinaires. Dans beaucoup de tubes, présence d'un coagulum albumineux et même, quoique plus rarement, de cylindres homogènes. Il ne s'agit vraisemblablement pas de lésions spécifiques.

5° *Cobaye sacrifié au bout d'un an.*

a) Au niveau du foie et au niveau des reins : Pas d'altérations histologiques décelables par les méthodes utilisées sur les pièces étudiées.

b) Au niveau de la rate, par contre, les lésions sont identiques à celles que nous avons observées au bout de sept mois. Cependant, les lésions de la pulpe rouge sont plus accentuées, en ce sens qu'elles constituent non seulement une

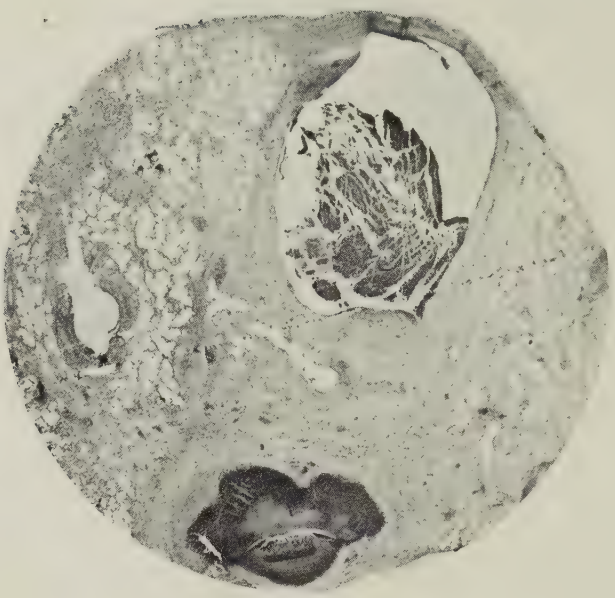

Photo n° 6. — Caverne dans un poumon de cobaye inoculé depuis 6 mois avec 10 cg. de la souche Humide. — Grossissement : 1/10.

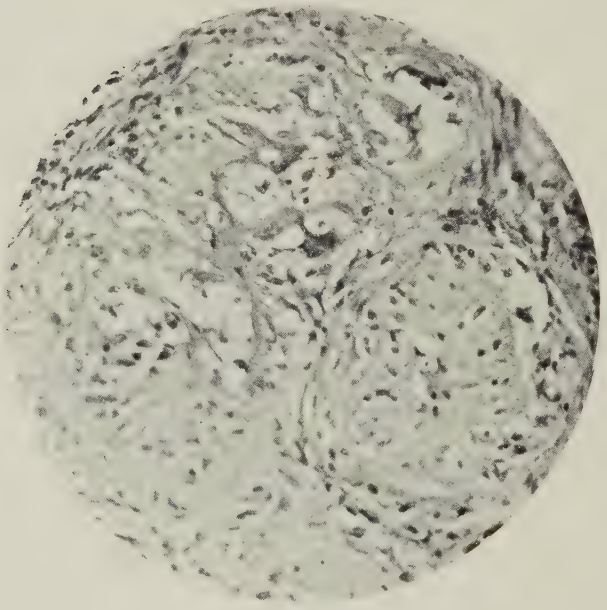

Photo n° 7. — Follicule fibreux dans un foie de cobaye inoculé depuis 6 mois avec 10 cg. de souche Sac. — Grossissement : 1/200.

réticulose, mais aussi une fibrose, surtout visible à la périphérie de la rate.

c) Au niveau des poumons : Mêmes lésions diffuses d'alvéolite que celles que nous avons constatées au bout de sept mois, manifestant en maints endroits une tendance à l'organisation fibreuse. Nulle part on n'observe de remaniement de ces masses en follicules, même atypiques.

II. — Lésions produites par la souche Humide a la dose de 10 centigrammes.

Les lésions suivantes correspondent au cas d'un cobaye qui avait reçu ces 10 centigrammes en injection intrapéritonéale et qui, sacrifié au sixième mois, présentait au niveau des poumons des lésions caséeuses macroscopiques.

a) Au niveau des poumons : Lésions étendues de caséification sous forme diffuse, ou sous forme de cavernes à parois fibreuses, épaissies, bien limitées (voir fig. 6). En outre, lésions diffuses et intriquées d'alvéolite séreuse et d'épaississement, avec réaction cellulaire macrophagique des parois alvéolaires. On trouve quelques nodules lymphoïdes périvasculaires.

b) Au niveau de la rate : Pas de réaction myéloïde. Dans de nombreux territoires, on note une réaction de réticulose, caractérisée par la condensation des cordons de Billroth assez pauvres en cellules mobiles et abondamment pourvus de cellules fixes à prolongements fibrillaires.

B. — Souche Sac.

I. — Lésions produites par la souche Sac a la dose de 5 milligrammes en injection sous-cutanée.

1° *Cobaye sacrifié au bout de neuf jours.*

a) Au niveau du foie : Ebauche de quelques rares îlots dispersés, formés d'un petit nombre de cellules du type lympho-

cytaire, de préférence au voisinage des veines centro-lobulaires. Le foie renferme un très grand nombre de cellules en voie de clarification. Le réticulum paraît hypertrophié.

b) Au niveau de la rate : On se trouve en présence de lésions de splénite subaiguë caractérisée par une forte réaction des sinus de la rate, épaissis et gonflés, et la présence de nombreux macrophages à noyau clair, encombrant les cordons de Billroth. On rencontre, en outre, de nombreux globules rouges phagocytés.

c) Au niveau des poumons : Lésions complexes et diversement intriquées de congestion simple, de congestion avec alvéolite séreuse, de réaction du parenchyme pulmonaire avec épaississement des cloisons et multiplication intrapariétale de cellules à type lymphocytaire et macrophagique. Existence de quelques nodules périvasculaires, de cellules à type lymphoïde.

2° *Cobaye sacrifié au bout de quatorze jours.*

a) Au niveau du foie : Existence d'assez nombreux nodules sphéroïdaux, à contours définis, situés soit en plein lobule, soit au voisinage des vaisseaux, et tout spécialement des veines centro-lobulaires. Ces nodules sont formés de cellules épithélioïdes à gros noyau clair du type lymphocytaire, localisées de préférence à la périphérie. On n'a pas vu de cellules géantes typiques. Mêmes observations qu'au bout de huit jours en ce qui concerne les cellules hépatiques et les réactions générales du système réticulo-endothélial du foie.

b) Au niveau des poumons : Epaississement généralisé des cloisons alvéolaires avec infiltration abondante à leur niveau de cellules à type lymphocytaire. On trouve, comme pour la souche Humide, quelques follicules typiques avec cellules géantes, entourées de cellules épithélioïdes et lymphocytes mélangés.

3° *Cobaye sacrifié au bout d'un mois.*

a) Au niveau du foie et de la rate : Les lésions sont identiques à celles que nous avons observées au bout de quatorze jours; cependant, au niveau de ce dernier organe, on trouve quelques cellules géantes isolées.

b) Au niveau des poumons : Lésions d'alvéolite fibrineuse avec présence dans les alvéoles de globules rouges, de macrophages avec quelques polynucléaires. En outre, infiltration lymphocytaire périvasculaire.

4° *Cobaye sacrifié au bout de deux mois.*

Les lésions sont semblables à celles que nous venons de décrire.

5° *Cobaye sacrifié au bout de sept mois.*

a) Le foie paraît normal, ainsi que le rein et la rate.

b) Au niveau des poumons : Lésions d'alvéolite exsudative, épaississement des cloisons alvéolaires et congestion vasculaire. Par endroit, apparition d'une tramule conjonctive légère. Infiltration périvasculaire à type lymphocytaire.

II. — Lésions produites par la souche Sac a la dose de 10 centigrammes en injection intrapéritonéale au bout de six mois.

a) Au niveau du foie : Quelques îlots d'infiltration lymphoïde périvasculaires qui sont d'ailleurs rares et petits. En un point de la préparation, il existe un nodule épithélioïdo-lymphoïde assez gros, en voie d'évolution scléreuse (voir fig. 7).

b) Au niveau de la rate : Forte congestion avec hypertrophie de la pulpe blanche. Pas de réactions myéloïdes; au niveau de la pulpe rouge, on note, avec de la congestion, l'existence d'une légère réaction splénique caractérisée par

la présence d'assez nombreuses cellules libres diverses, notamment des lymphocytes et des macrophages.

c) Au niveau des poumons : Lésions assez discrètes, mais nettes et intriquées d'alvéolite séreuse, d'épaississement des parois alvéolaires avec réaction lymphocytaire et surtout macrophagique. Peu ou pas de nodules lymphoïdes.

Au niveau du rein, on ne constate pas de lésions.

CONCLUSIONS

A. — Jusqu'à la dose de 5 milligrammes, aussi bien pour la Souche Sac que pour la Souche Humide, on constate au niveau des organes la présence de formations épithélioïdo-lymphoïdes, qui ont tendance à prendre parfois le type de follicules tuberculeux typiques.

Au niveau des poumons, on constate des lésions d'alvéolite fibrineuse avec réaction macrophagique et lymphocytaire dans les parois alvéolaires.

Au bout de sept mois à un an, toutes ces lésions, ou bien régressent, ou bien subissent une transformation fibreuse. Il reste cependant au niveau des poumons un épaississement des parois interalvéolaires avec infiltration lymphocytaire, ainsi qu'un certain degré d'alvéolite fibrineuse.

B. — A la dose de 10 centigrammes pour la Souche Sac, on constate des lésions semblables, avec cependant formation très nette, dans les premiers jours, de follicules tuberculeux typiques, qui subissent une transformation scléreuse dans la suite.

Pour la Souche Humide, on constate, en outre, au niveau des poumons, les lésions de fonte caséeuse que nous avions observées macroscopiquement.

CHAPITRE V

ESSAI D'EXALTATION DE LA VIRULENCE DES SOUCHES

Les souches que nous étudions s'étant montrées de virulence très atténuée, nous avons essayé de récupérer leur pouvoir pathogène chez le cobaye :

1° En réalisant des passages en série;
2° En traitant les animaux inoculés par des extraits acétoniques.

I. — *Passages en série.*

A. — Souche Humide.

a) A partir d'organes bacillifères.

Cobaye 53-20. — Inoculé avec 5 milligrammes par voie sous-cutanée. Sacrifié au huitième jour. A l'autopsie, absence de lésions macroscopiques. Rate : B. A. R. +. La rate est broyée dans du sérum physiologique et passée par voie sous-cutanée au cobaye 22-0.

Cobaye 22-24. — Sacrifié au bout de six mois. Autopsie négative. Pas de B. A. R. dans les frottis. Les organes sont broyés et passés au Cobaye 22-99.

Cobaye 22-99. — Sacrifié au bout de deux mois. Autopsie négative. Pas de B. A. R. dans les frottis. Les organes sont passés au Cobaye 22-44.

Cobaye 22-44. — Sacrifié au bout de six mois. Autopsie négative. Pas de B. A. R. dans les frottis.

b) A partir de caséum bacillifère.

Le caséum prélevé sous la peau d'un cobaye inoculé depuis un mois avec 5 milligrammes de Souche Humide, et contenant de nombreux B. A. R., est inoculé sous la peau du Cobaye 22-8.

Cobaye 22-8. — Sacrifié au bout d'un mois. Petit grain caséeux dans l'épiploon : B. A. R. + passé, ainsi que les organes (pas de B. A. R.) au Cobaye 22-10.

Cobaye 22-10. — Sacrifié au bout de deux mois. Autopsie entièrement négative.

B. — Souche Sac.

a) A partir d'organes bacillifères.

Cobaye 22-2. — Inoculé avec 5 milligrammes par voie sous-cutanée. Sacrifié au huitième jour. Les organes ne présentent pas de lésions, mais contiennent de nombreux B. A. R. Ils sont broyés et passés au Cobaye 22-16.

Cobaye 22-16. — Sacrifié au bout d'un mois : Caséum au point d'inoculation : B. A. R. +. Organes normaux : pas de B. A. R. dans les frottis. Le tout est passé au Cobaye 22-20.

Cobaye 22-20. — Sacrifié au bout de trois mois · Caséum au point d'inoculation : B. A. R. +. Organes normaux : Pas de B. A. R. Le tout est passé au Cobaye 22-31.

Cobaye 22-31. — Sacrifié au bout de cinq mois. Autopsie négative. Pas de B. A. R. dans les frottis.

b) A partir de caséum bacillifère.

Le caséum prélevé sous la peau d'un cobaye sacrifié au bout d'un mois, qui avait été inoculé avec 5 milligrammes de Souche Sac, et contenant de nombreux B. A. R., est passé au Cobaye 22-27.

Cobaye 22-27. — Sacrifié au bout d'un mois. Du caséum sous la peau : B. A. R. +. Organes normaux : Pas de B. A. R. Le tout est passé au Cobaye 22-30.

Cobaye 22-30. — Sacrifié au bout de deux mois. Autopsie entièrement négative. Absence de B. A. R. dans les frottis.

II. — *Traitement des animaux inoculés par les extraits acétoniques.*

Nous préparons les extraits acétoniques à partir de bacilles virulents, suivant la technique indiquée par Calmette et Boquet.

Pendant trois semaines, huit cobayes, neufs, reçoivent 1 cm³ de ces extraits, à raison de deux fois par semaine, sous la peau. Au bout de ce temps :

quatre sont inoculés par voie sous-cutanée avec 5 milligrammes de bacilles de la Souche Humide.

quatre reçoivent sous la peau 5 milligrammes de bacilles de la Souche Sac.

Tous ces animaux sont traités ensuite à raison de 1 cm³ d'extraits acétoniques, sous-cutanés, deux fois par semaine.

Voici les résultats obtenus :

A. — Souche Humide.

Les quatre cobayes sacrifiés au sixième mois ne présentent aucune lésion. Pas de B. A. R. dans les organes.

B. — Souche Sac.

Un cobaye mort de broncho-pneumonie au dixième jour. Pas de lésion macroscopique, mais de nombreux B. A. R. dans les organes.

Deux cobayes sacrifiés au sixième mois présentaient des

lésions caséeuses épiploïques sans lésion aux organes. Pas de B. A. R. dans les frottis.

Un cobaye sacrifié au sixième mois ne présentait aucune lésion. Absence de B. A. R. dans les frottis.

CONCLUSIONS

Aussi bien pour la Souche Sac que pour la Souche Humide :

1° Aucune exaltation de virulence n'a pu être observée par les passages en série;

2° Vers le quatrième passage, on ne trouve plus de lésions caséeuses locales;

3° Le traitement par les extraits acétoniques ne produit aucune exaltation de virulence.

CHAPITRE VI

PROPRIETES ANTIGENES

Nous avons préparé des antigènes méthyliques à l'aide de culture de Souches Sac et Humide suivant la technique indiquée par Boquet. Les cultures tuées par la chaleur sont traitées pendant trois jours par l'acétone puis filtrées. Les bacilles sont à nouveau repris par l'alcool méthylique à 99 degrés et laissés en contact pendant douze jours. Au bout de ce temps, on filtre et on distille ce filtrat auquel on ajoute un égal volume d'eau, à 50 degrés, dans le vide, afin d'éliminer l'alcool méthylique.

Cet antigène, dilué au 1/20, nous a servi à pratiquer des réactions de Calmette-Massol, en utilisant les antisérums humains, bovins et aviaires que nous adressa obligeamment M. le Professeur Boquet.

Nous rapportons dans l'ensemble les résultats obtenus.

Doses utilisées.

1° Système hémolytique :

a) Globules rouges de mouton : 1 goutte;

b) Sérum antimouton chauffé à 56° et dilué au 1/25 : 0 cm^3 2;

c) Alexine fraîche de cobaye, diluée au 1/15 : doses croissantes à partir de 0 cm^3 6, dose minimum.

2° Antigène méthylique des souches diluées au 1/20 : 1 cm^3.

3° Sensibilisatrice tuberculeuse : 0 cm^3 2.

Résultats.

A. — **Souche Humide.**

1° Sensibilisatrice humaine + antigène Humide + système hémolytique : Pas d'hémolyse : Complément dévié; l'antigène Humide est fixée sur la sensibilisatrice humaine.

2° Sensibilisatrice bovine + antigène Humide + système hémolytique : Pas d'hémolyse : Complément dévié; l'antigène Humide est fixé sur la sensibilisatrice bovine.

3° Sensibilisatrice aviaire + antigène Humide + système hémolytique : Pas d'hémolyse : Complément dévié; l'antigène Humide est fixé sur la sensibilisatrice aviaire.

B. — **Souche Sac.**

1° Sensibilisatrice humaine + antigène Sac + système hémolytique : Hémolyse : Complément non dévié; l'antigène Sac n'est pas fixé sur la sensibilisatrice humaine.

2° Sensibilisatrice bovine + antigène Sac + système hémolytique : Hémolyse : Complément non dévié; l'antigène Sac n'est pas fixé sur la sensibilisatrice bovine.

3° Sensibilisatrice aviaire + antigène Sac + système hémolytique : Pas d'hémolyse : Complément dévié; l'antigène Sac se fixe sur la sensibilisatrice aviaire.

CONCLUSIONS

L'antigène de la Souche Humide se fixe à la fois sur les sensibilisatrices des sérums antituberculeux humains, bovins et aviaires.

L'antigène de la Souche Sac ne se fixe que sur la sensibilisatrice des sérums antituberculeux aviaires.

CHAPITRE VII

ETUDE DES REACTIONS ALLERGIQUES CHEZ LE COBAYE

I. — *Surinfections homologues.*

a) Souche Humide.

Six cobayes reçoivent sous la peau 1 milligramme de cette souche.

Trois mois après, ils sont inoculés à nouveau avec 1 milligramme par voie sous-cutanée. Au point d'inoculation, on note dans les jours suivants une petite induration qui ne s'accompagne pas de retentissement ganglionnaire et qui rétrocède au bout d'un mois.

Les mêmes résultats sont observés sur six cobayes qui avaient reçu 5 milligrammes de la Souche Humide sous la peau, qui avaient été inoculés à nouveau trois mois après avec 1 milligramme.

b) Souche Sac.

Le protocole d'expérience et les résultats sont en tout point identiques.

II. — *Réactions des cobayes inoculés avec les souches étudiées à leur propre tuberculine.*

a) Souche humide.

Quatre cobayes inoculés depuis trois mois avec 5 milligrammes de la souche reçoivent dans le derme quelques gout-

les de tuberculine provenant de la même souche, diluée au 1/10.

La réaction est positive dans tous les cas au bout de quarante-huit heures avec œdème, rougeur et escarre.

b) Souche Sac.

L'expérience et les résultats sont identiques.

III. — ***Réactions des cobayes inoculés avec les souches étudiées à la tuberculine brute de l'Institut Pasteur.***

a) Souche Humide.

Quatre cobayes inoculés depuis trois mois avec 5 milligrammes de cette souche reçoivent dans le derme quelques gouttes de la tuberculine de l'Institut Pasteur diluée au 1/10.

Au bout de quarante-huit heures, les intradermo-réactions sont fortement positives dans trois cas avec œdème intense, rougeur et escarre. Dans un cas, on note seulement un œdème rosé.

b) Souche Sac.

Le protocole d'expérience est identique.

Dans les quatre cas, la réaction est nettement positive.

IV. — ***Réactions de cobayes inoculés avec des bacilles tuberculeux humains virulents à la tuberculine des souches étudiées.***

a) Souche Humide.

Deux cobayes inoculés depuis un mois avec 1 milligramme de bacilles virulents reçoivent dans le derme quelques gouttes de tuberculine de la Souche Humide, diluée au 1/10.

Au bout de quarante huit heures, on constate un peu

d'œdème au point de l'intradermo-réaction, une rougeur diffuse, mais pas d'escarre.

b) Souche Sac.

Le protocole d'expérience est le même. On note seulement au bout de quarante-huit heures, au point de l'intradermo-réaction, un léger degré d'infiltration du derme.

V. - ***Action de la tuberculine des souches étudiées à forte dose en injection intraveineuse à des cobayes tuberculeux.***

a) Souche Humide.

Des cobayes inoculés depuis un mois et demi avec des crachats bacillifères reçoivent dans les veines 1 cm³ de tuberculine Humide.

Après l'inoculation, l'animal est un peu engourdi, mais il se rétablit vite et survit.

b) Souche Sac.

Le protocole d'expérience et le résultat sont identiques.

CONCLUSIONS

1° Il ne nous a pas été possible de produire de phénomènes de Koch avec des surinfections homologues des souches étudiées.

2° Les tuberculines sont très actives en intradermo-réaction pour les animaux inoculés avec les bacilles homologues.

3° Elles le sont beaucoup moins en intradermo-réaction pour les animaux tuberculisés avec des bacilles de Koch virulents.

4° L'injection intraveineuse de 1 cm³ à des animaux tuberculeux n'entraîne pas la mort.

CHAPITRE VIII

ESSAIS DE PREMUNITION DU COBAYE ET DU LAPIN

I. — *Essai de prémunition du cobaye contre l'infection tuberculeuse humaine.*

A. — Souche Sac.

PROTOCOLE D'EXPÉRIENCE.

1° Le 12 février 1935, vingt-quatre cobayes sont inoculés par voie sous-cutanée avec une émulsion de bacilles de la Souche Sac provenant d'une culture sur pomme de terre glycérinée âgée de trois semaines :

Douze reçoivent 1 milligramme;
Douze reçoivent 5 milligrammes.

2° Le 11 mai, soit trois mois après, une moitié de ces animaux (six cobayes à 1 milligramme et six cobayes à 5 milligrammes) reçoit à nouveau sous la peau 1 milligramme d'émulsion de bacilles Sac. L'autre moitié est infectée avec 1/10.000 de mg. de bacilles virulents provenant de la Souche Roux (humaine) de l'Institut Pasteur de Paris. Quatre témoins sont inoculés avec cette même dose.

3° Le 13 juillet, les douze cobayes réinoculés le 11 mai avec 1 milligramme de bacille Sac sont infectés avec 1/10.000 de mg. de bacilles de la Souche virulente Roux ainsi que quatre témoins.

Résultats:

a) Animaux témoins.

1° *Témoins inoculés en mai.* — Trois morts entre le sixième et le douzième mois avec des lésions massives, généralisées.

Le dernier, sacrifié au douzième mois, ne présentait que des lésions ganglionnaires.

2° *Témoins inoculés en juillet.* — Trois sont morts entre le troisième et le sixième mois avec des lésions tuberculeuses typiques, massives.

Un, sacrifié au treizième mois, ne présentait que des lésions ganglionnaires.

b) Animaux inoculés avec la Souche Sac.

1° Cobayes inoculés deux fois, à trois mois d'intervalle avec des bacilles Sac et infectés deux fois après avec 1/10.000 de mg. de Souche virulente Roux.

Huit sont morts entre le troisième et le onzième mois avec des lésions tuberculeuses massives.

Quatre, sacrifiés au treizième mois, ne présentaient à l'autopsie que des lésions ganglionnaires.

2° Cobayes inoculés une fois avec des bacilles Sac et infectés trois mois après avec 1/10.000 de mg. de Souche virulente Roux.

Tous sont morts entre le cinquième et le douzième mois avec des lésions massives généralisées.

B. — Souche Humide.

Protocole d'expérience et animaux témoins.

Tout est identique à l'expérience précédente.

Animaux inoculés avec la Souche Humide.

1° Cobayes inoculés deux fois avec des bacilles Humide à trois mois d'intervalle et inoculés en juillet (soit deux mois après) avec 1/10.000 de mg. de Souche virulente Roux.

Tous sont morts entre le deuxième et le huitième mois après cette inoculation virulente avec des lésions massives généralisées.

2° Cobayes inoculés une fois avec des bacilles Humide et infectés trois mois après avec 1/10.000 de mg. de Souche Roux.

Tous sont morts entre le quatrième et le dixième mois. Deux présentaient des lésions surtout ganglionnaires; tous les autres, des lésions massives.

CONCLUSIONS

1° L'inoculation préalable des bacilles Sac ou Humide ne produit chez le cobaye aucune prémunition contre l'infection tuberculeuse humaine.

2° Au contraire, il semble que la tuberculose prenne une évolution légèrement plus rapide chez les animaux ayant reçu des bacilles Sac ou Humide que chez les témoins.

II. — *Essai de prémunition du lapin contre l'infection tuberculeuse bovine.*

A. — Souche Sac.

Protocole d'expérience.

Le 8 janvier 1935, cinq lapins sont inoculés par voie sous-cutanée avec une émulsion de bacilles de la Souche Sac provenant d'une culture sur pomme de terre glycérinée âgée de dix-huit jours.

Trois lapins reçoivent 2 centigrammes;

Deux lapins reçoivent 5 centigrammes.

Quatre mois après, tous ces animaux reçoivent sous la peau 1/10.000 de mg. d'une émulsion d'une souche bovine Van Deinse de l'Institut Pasteur de Paris. Deux témoins sont inoculés en même temps.

Résultats.

a) Animaux témoins.

L'un meurt trois mois après avec des lésions massives, typiques.

L'autre, sacrifié onze mois après, ne présentait aucune lésion.

b) Animaux inoculés avec la Souche Sac.

Trois sont morts entre le troisième et le cinquième mois après l'inoculation virulente avec les lésions typiques de la tuberculose bovine chez le lapin. Un quatrième est mort au neuvième mois, ne présentant que des lésions spléniques discrètes.

Le cinquième, sacrifié au cinquième mois, ne présentait que le reliquat d'une poche caséeuse au point de l'inoculation virulente, sans lésion aux organes.

B. — Souche Humide.

Protocole d'expérience.

Comme dans l'expérience précédente, on inocule cinq lapins par voie sous-cutanée avec des bacilles provenant d'une culture de la Souche Humide âgée de trois semaines :

Trois reçoivent 2 centigrammes;
Deux reçoivent 5 centigrammes.

L'un, inoculé avec 2 centigrammes, meurt quinze jours après cette inoculation. On trouve à l'autopsie du caséum intrapéritonéal, des organes un peu congestionnés, et dans les frottis de nombreux B. A. R.

Les quatre lapins restant sont infectés quatre mois après avec 1/10.000 de mg. de souche bovine Van Deinse, par voie sous-cutanée. Les témoins sont les mêmes que dans l'expérience précédente.

Résultats de l'expérience.

Nous les rapporterons dans le détail, car ils constituent une des parties essentielles de notre travail.

Lapin 75-18.

Inoculé avec 2 centigrammes de Souche Humide. Mort neuf mois après l'inoculation virulente avec des lésions tuberculeuses typiques, massives.

Lapin 75-20.

Cet animal avait reçu 2 centigrammes de Souche Humide. Quatre mois plus tard, lorsqu'on l'inocule avec 1/10.000 de mg. de souche bovine virulente, il est absolument normal.

Trois mois après cette inoculation virulente, on remarque que l'articulation correspondant au coude droit est immobilisée en demi-flexion, qu'elle est le siège d'une tuméfaction d'abord dure, mais qui ne tarde pas à se ramollir. Peu à peu, l'animal se cachectise, devient complètement adynamique. Il meurt huit mois après l'inoculation virulente.

A l'autopsie, on trouve de multiples arthrites caséeuses.

— Au niveau des pattes antérieures :

Les deux épaules sont énormes, bourrées de masses caséeuses multilobées, s'infiltrant entre les muscles et les aponévroses adjacentes.

Le coude droit est également très volumineux, avec de grosses masses caséeuses.

Le coude gauche est moins atteint, bien que du caséum fuse autour de lui.

— Au niveau des articulations costo-vertébrales :

Au niveau des quatrième et neuvième articulations costo-vertébrales droites, on trouve de petites masses caséeuses qui diffusent dans les espaces intervertébraux correspondants.

— Au niveau des pattes postérieures :

Au niveau de la hanche gauche, une petite masse caséeuse dans les tissus situés au-dessus de l'interligne articulaire.

En outre, à la coupe de toutes les épiphyses des articulations touchées, on constate la présence de larges géodes.

— Par ailleurs : Le foie et la rate sont un peu hypertrophiés. Pas de B. A. R. dans les frottis.

Les poumons présentent les lésions typiques de tuberculose bovine. Nombreux B. A. R. dans les frottis.

Lapin 75-22.

Cet animal avait reçu 5 centigrammes de bacilles Humide.

Lorsque, quatre mois après, on l'inocule avec 1/10.000 de mg. de bacilles bovins virulents, il est absolument normal.

Sept mois après cette inoculation virulente, on perçoit au niveau du coude et du genou droits un empâtement d'abord dur, qui se ramollit peu à peu. L'animal meurt au bout d'un an.

— Au niveau des articulations :

Le coude et le genou droits sont le siège de volumineuses arthrites fongueuses en tout point comparables à celles que nous venons de décrire. De volumineuses masses caséeuses, en choux-fleurs, boursouflent les synoviales. A la coupe, les épiphyses adjacentes sont friables, creusées de géodes. On trouve de nombreux B. A. R. dans les frottis.

— Par ailleurs : Peu de chose :

Quelques masses caséeuses épiploïques : B. A. R. +.

Le foie, la rate et les poumons sont normaux. Pas de B. A. R. dans les frottis.

Le caséum articulaire est ensemencé directement sur milieu de Lœwenstein. Au bout de peu de temps apparaissent des colonies de bacilles alcoolo-acido-résistants possédant les caractères microscopiques et culturaux de la Souche Humide.

Lapin 75-21.

Ce lapin avait reçu 5 centigrammes de Souche Humide. Il était normal lorsqu'on lui inocula 1/10.000 de mg. de souche bovine.

Sept mois après, au niveau du coude droit, apparaît une tuméfaction, qui semble se prolonger entre les masses musculaires.

L'animal est sacrifié au bout d'un an. A l'autopsie :

— Au niveau des articulations :

Coude droit : La synoviale est gonflée d'amas caséeux qui fusent entre les masses musculaires, l'articulation est doublée de volume. Les épiphyses sont peu touchées.

Genou gauche : Les extrémités osseuses articulaires sont nettement augmentées de volume et présentent à la coupe de vastes géodes. Le tissu osseux semble complètement nécrosé. On ne note qu'un peu de caséum dans les culs-de-sac synoviaux.

— Au niveau de la troisième articulation chondro-sternale, on trouve un petit pois de caséum qui s'infiltre entre les muscles intercostaux.

Dans tous les frottis, on trouve de nombreux B. A. R.

Ce caséum ensemencé, suivant la méthode de Lœwenstein, sur milieu de Lœwenstein, donne naissance au bout de quelques jours à des colonies de bacilles alcoolo-acido-résistants possédant tous les caractères microscopiques et culturaux de la Souche Humide.

— Par ailleurs : du caséum dans l'épiploon : B. A. R. +.

Le foie et la rate sont normaux : Pas de B. A. R. dans les frottis.

Les poumons présentent des lésions tuberculeuses typiques avec larges placards caséeux, et sont bourrés de B. A. R.

En résumé :

Sur quatre lapins inoculés avec la Souche Humide et surinfectés quatre mois après avec une 1/10.000 de mg. d'une souche bovine virulente (Van Deinse) par voie sous-cutanée :

Trois ont présenté des lésions d'arthrite fongueuse, caractérisées par :

L'abondance du caséum, épais, gluant comme du mastic;
Les lésions osseuses d'ordre destructif.

Dans deux cas sur trois, nous avons retrouvé au niveau de ces articulations, après ensemencement sur milieu de Lœwenstein, des bacilles alcoolo et acido-résistants présentant les caractères microscopiques et culturaux de la Souche Humide.

CONCLUSIONS

1° Chez les lapins inoculés avec la Souche Humide seule, nous n'avons jamais noté la présence d'arthrite.

2° Sous l'influence d'une surinfection faite au bout de quatre mois avec des bacilles bovins, cette Souche Humide devient capable de produire chez le lapin des lésions d'arthrite fongueuse.

DISCUSSION DES RESULTATS

Il faudrait, pour pouvoir s'avancer dans la voie des déductions, que l'observation de ce fait comporte, étudier minutieusement les caractères pathogènes de cette nouvelle Souche Humide isolée du caséum articulaire et réaliser en particulier des inoculations en série aux animaux. Arrivé au terme de nos études, le temps nous manque pour poursuivre plus avant. D'autres vont chercher dans cette voie. Le résultat restant néanmoins acquis, n'y a-t-il pas, étant donné l'aptitude de cette souche à donner dans certaines conditions des lésions articulaires, un rapprochement à faire avec le fait signalé par Courmont et Dor, qui ont montré que le bacille aviaire était capable de produire après inoculation sous-cutanée chez le lapin des localisations articulaires ? Nous reviendrons sur ce fait dans le chapitre de nos conclusions générales.

CHAPITRE IX

ESSAI DE TRAITEMENT DU COBAYE CONTRE L'INFECTION TUBERCULEUSE HUMAINE

Le 11 novembre 1933, on inocule par voie sous-cutanée avec des bacilles humains virulents tous les cobayes que l'on se propose de traiter ultérieurement. Les uns reçoivent 1/10.000 de mg., les autres 1/100.000 de mg. d'émulsion bacillaire sous la peau. On prélève huit témoins.

I. — ***Evolution de la tuberculose chez les cobayes témoins.***

1° A la dose de 1/10.000 de mg. ;

Quatre cobayes.

Tous morts entre le troisième et le septième mois avec des lésions tuberculeuses généralisées.

2° A la dose de 1/100.000 de mg. :

Quatre cobayes.

Deux morts de pasteurellose.

Deux morts au cinquième et septième mois avec des lésions tuberculeuses typiques.

II. — ***Essai de traitement par la Souche Humide.***

Dans chaque groupe d'expérience, nous avons traité un nombre égal de cobayes inoculés avec 1/10.000 de mg. et 1/100.000 de mg. de bacilles virulents.

1° Traitement par une seule injection de 1 mg. de bacilles vivants vingt jours après l'inoculation virulente :

Sur huit cobayes :

Six sont morts entre le quatrième et le septième mois avec des lésions tuberculeuses massives;

Deux, sacrifiés au huitième mois, présentaient des lésions ganglionnaires et viscérales discrètes (quelques granulations disséminées sur le poumon et le rate.

2° Traitement par inoculations de 1/100 de mg. de bacilles vivants deux fois par semaine pendant trois mois :

Sur huit cobayes :

Cinq sont morts entre le cinquième et le septième mois avec des lésions tuberculeuses typiques;

Trois, sacrifiés au huitième mois, ne présentaient que des lésions ganglionnaires et viscérales très discrètes.

3° Traitement par les bacilles tués par la chaleur : Inoculation de 10 centigrammes sous la peau vingt jours après l'inoculation virulente :

Quatre cobayes.

Tous morts entre le septième et le dixième mois avec des lésions tuberculeuses massives.

4° Traitement par les injections de tuberculine au 1/10 sous-cutanées deux fois par semaine :

Six cobayes traités.

Cinq sont morts entre le cinquième et le septième mois avec des lésions tuberculeuses typiques;

Le dernier, sacrifié au septième mois, ne présentait que des lésions ganglionnaires scléreuses et pulmonaires discrètes.

5° Traitement par les extraits méthyliques à raison de 1 cm^3 sous-cutané deux fois par semaine pendant trois mois :

Cinq cobayes traités.

Quatre sont morts entre le quatrième et le sixième mois

avec des lésions typiques. Cependant des lésions ganglionnaires scléreuses prédominaient.

Le dernier, sacrifié au septième mois, ne présentait que des lésions ganglionnaires scléreuses.

III. — *Essai de traitement par la Souche Sac.*

1° Traitement par une seule injection de 1 centigramme de bacilles vivants cinquante jours après l'inoculation virulente.

Sur quatre cobayes :

Trois meurent entre le sixième et le septième mois avec des lésions tuberculeuses typiques;

L'un, mort au septième mois, ne présentait que des lésions discrètes sur le foie et la rate et des lésions pulmonaires, qui semblaient en voie de sclérose.

2° Traitement par une seule injection de 1 centigramme de bacilles vivants sous la peau trois mois après l'inoculation virulente :

Quatre cobayes inoculés :

Tous quatre morts entre le sixième et le septième mois avec des lésions massives généralisées.

3° Traitement par inoculation de 1/10 de mg. de bacilles, deux fois par semaine pendant trois mois :

Huit cobayes inoculés :

Quatre morts entre le sixième et le septième mois avec des lésions surtout ganglionnaires à tendance scléreuse;

Quatre sacrifiés au huitième mois : Deux présentaient des lésions ganglionnaires et viscérales discrètes; les deux autres, des lésions uniquement ganglionnaires.

4° Traitement par les bacilles tués par la chaleur. Inoculation de 1 centigramme, deux mois après l'inoculation virulente :

Quatre cobayes :

Tous quatre morts entre le cinquième et le huitième mois avec des lésions tuberculeuses typiques.

5° Traitement par injection de tuberculine Sac au 1/10 à raison de 1 cm³ sous-cutanée deux fois par semaine pendant trois mois :

Quatre cobayes.

Tous morts entre le septième et le huitième mois avec des lésions massives.

6° Traitement par les extraits méthyliques Sac à raison de 1 cm³ deux fois par semaine pendant trois mois :

Huit cobayes :

Cinq morts entre le quatrième et le sixième mois avec des lésions tuberculeuses généralisées;

Trois sont sacrifiés au huitième mois et ne présentent que des lésions ganglionnaires scléreuses et viscérales discrètes.

CONCLUSIONS

1° Dans aucun cas, nous n'avons pu obtenir à l'aide des souches étudiées un arrêt dans l'évolution de la tuberculose chez le cobaye.

2° Le nombre des cobayes qui semblent avoir présenté des lésions scléreuses ganglionnaires et viscérales discrètes ne semble pas assez important par rapport aux animaux traités dans les mêmes conditions qui ont présenté des lésions massives, pour pouvoir conclure à une action curative. Ces résultats peuvent s'expliquer par la difficulté qu'il y avait à obtenir des émulsions virulentes parfaitement homogènes aux doses de 1/10.000 et 1/100.000 de mg., avec les moyens dont nous disposions alors (Les émulsions étaient faites par agitation avec des perles de verre).

3° Cependant il nous semble que l'on peut conclure que les extraits méthyliques des Souches Sac et Humide produisent chez les animaux tuberculeux une tendance à la sclérose des lésions qu'ils présentent.

CHAPITRE X

DISCUSSION DES RESULTATS

I. — *Résumé des caractères des deux souches étudiées.*

1° Caractères culturaux. — Nous n'avons observé aucun développement à la température du laboratoire.

Nos souches peuvent se développer entre 30 et 50 degrés, avec température optima de 37 degrés, en quatre ou cinq jours.

Elles sont capables de cultiver dans les milieux usuels.

Elles possèdent une vitalité intense; elles sont capables de repartir après douze ans de placard.

2° Caractères microscopiques. — La diversité, la variabilité morphologique, est extrême.

Les bacilles se colorent facilement par la méthode de Gram.

L'acido-résistance des formes bacillaires n'est nullement influencée par les repiquages successifs sur gélose.

3° Caractères pathogènes :

a) *Pour le cobaye.* — Jusqu'à la dose de 5 milligrammes en injection sous-cutanée et intrapéritonéale, on ne note au point de vue macroscopique que des lésions locales caséeuses, et dans la majorité des cas les animaux survivent.

En injection intraveineuse, la Souche Humide est capable d'entraîner la mort de l'animal avec des lésions congestives des organes, qui sont bourrés de B. A. R.

A la dose de 10 centigrammes, outre les lésions caséeuses locales, on détermine à tout coup une splénomégalie qui

persiste sur le foie et la rate, quelques petits tubercules qui ont tendance à régresser, des réactions péritonéales à fausses membranes.

La Souche Humide, à cette dose, se montre plus virulente, et détermine la mort des animaux dans la moitié des cas.

Enfin, fait important, avec cette souche, nous avons pu observer à cette dose, après six mois, la formation de cavernes pulmonaires remplies de caséum.

b) *Pour le lapin.* — En injection sous-cutanée et intrapéritonéale à fortes doses, nous n'avons produit que des lésions caséeuses lolcales.

En injection intraveineuse dans tous les cas à partir de la dose de 5 milligrammes, les animaux sont morts avec des lésions rappelant la tuberculose du type Yersin.

c) *Pour la poule.* — Dans un seul cas, avec la Souche Humide, l'inoculation de 1 centigramme en injection intraveineuse a entraîné la mort avec les lésions de la tuberculose type Yersin.

A des doses plus faibles pour la Souche Humide, à n'importe quelle dose pour la Souche Sac en injection intraveineuse, les animaux n'ont pas présenté de lésions.

4° Lésions microscopiques chez le cobaye. — Aux doses de 5 milligrammes on observe, dès les premiers jours, des lésions folliculaires dans le foie et la rate qui ont tendance à régresser dans la suite en se transformant en follicules fibreux. Longtemps, il persiste au niveau des poumons des lésions d'alvéolite fibrineuse.

A la dose de 10 centigrammes pour la Souche Humide, nous retrouvons les lésions de fonte caséeuse observées macroscopiquement. Pour la Souche Sac, des lésions d'alvéolite importantes.

5° Nous n'avons pu obtenir d'exaltation de virulence des souches chez le cobaye ni par les passages en série ni par les extraits acétoniques. Au bout du troisième passage, on n'observe plus de lésions caséeuses locales.

6° Les tuberculines des souches sont très actives en inoculation intradermique chez les animaux inoculés avec les bacilles homologues. Elles le sont beaucoup moins dans les mêmes conditions pour les animaux inoculés avec des bacilles de Koch virulents.

7° Les antigènes méthyliques des souches se fixent sur les sensibilisatrices tuberculeuses :

— Pour la Souche Humide, nous avons obtenu, en pratiquant une réaction de Calmette-Massol, une déviation du complément avec les antisérums humains, bovins et aviaires.

— Pour la Souche Sac, uniquement avec l'antisérum aviaire.

8° Nous n'avons obtenu aucune prémunition du cobaye ni du lapin par inoculation préalable des bacilles des souches étudiées.

9° Tous les essais de traitement du cobaye effectués à l'aide de ces souches sont restés négatifs.

10° Chez les lapins inoculés avec des bacilles de la Souche Humide à forte dose et surinfectés avec 1/10.000 de mg. d'une souche bovine virulente par voie sous-cutanée, dans trois cas sur quatre, nous avons obtenu au niveau des articulations des lésions typiques d'arthrite fongueuse, dans lesquelles nous avons retrouvé, par ensemencement sur milieu de Lœwenstein, des bacilles possédant tous les caractères microscopiques et culturaux de la Souche Humide.

Dans l'ensemble, il est évident que les caractères de nos souches présentent de nombreux points communs avec ceux des bacilles paratuberculeux.

II. — *Caractères généraux des bacilles paratuberculeux.*

Nous inspirant du travail de M. le Professeur Boquet dans le *Traité de microbiologie* de Nattan-Larrier, nous résumons ici rapidement les caractères généraux de ces bacilles paratuberculeux.

1° Caractères morphologiques. — Ces bacilles acido-résistants sont caractérisés par leur polymorphisme, leur tendance à prendre des formes filamenteuses, leur aptitude à se colorer par le Gram.

2° Caractères culturaux. — Tous les bacilles paratuberculeux se multiplient lentement entre 10 et 15 degrés; ils se développent à la température du laboratoire et jusqu'à 38 degrés avec température optima aux environs de 37 degrés.

Tous sont aérobies.

La plupart se développent sur les milieux usuels, mais voient ce développement nettement favorisé par adjonction de glycérine.

Leur aspect en culture ne diffère pas de celui des cultures de B. K., cependant un grand nombre secrètent des pigments.

3° Réactions biochimiques. — Les paratuberculeux ne liquéfient pas la gélatine, ne coagulent pas le lait.

Les variations du pH dans le milieu de culture varient suivant les espèces, l'ancienneté des cultures et la nature du milieu. Dans l'ensemble, la plupart tendent à produire une acidification.

Dans les milieux glycérinés, ils dégagent souvent une odeur de triméthylamine ou d'ammoniaque, très différente de celle des cultures de B. K.

4° Composition chimique. — Le taux des lipoïdes non saponifiables et des sucres réducteurs est bien moins élevé que celui du B. K.

5° Pouvoir pathogène. — « Aucun bacille paratuberculeux ne manifeste une virulence appréciable pour l'homme ni pour les animaux. Inoculés à faible dose, ils ne se multiplient pas ou se multiplient peu dans l'organisme qui les élimine et les détruit rapidement. A forte dose, ils se montrent cependant susceptibles d'engendrer des lésions locales, inflammatoires ou suppuratives, dont l'importance

varie avec le mode d'inoculation, l'espèce animale et l'espèce microbienne. » (Boquet.) La production de fausses membranes péritonéales après inoculation de fortes doses de bacilles paratuberculeux semble être assez générale, ainsi que la formation de nodules sur le foie, la rate et même le poumon, nodules qui régressent et subissent une transformation scléreuse.

6° Action sensibilisatrice. — L'injection de paratuberculine à des animaux neufs ne produit rien.

a) *Action des bacilles paratuberculeux vis-à-vis des animaux tuberculeux :*

α. Action des germes : Il est possible de reproduire chez les cobayes tuberculeux un phénomène de Koch par inoculation intradermique de 5 à 20 milligrammes de bacilles paratuberculeux (Boquet et Nègre).

β. Action des paratuberculines : Les animaux sensibilisés par le bacille de Koch réagissentà l'injection intraveineuse ou intrapéritonéale de paratuberculine par une réaction thermique généralement de courte durée. Chez ces mêmes animaux, pour produire une intradermo-réaction positive, il faut des doses dix fois plus importantes de paratuberculine que de tuberculine.

b) *Action du bacille de Koch et de ses tuberculines, vis-à-vis des animaux inoculés avec des paratuberculeux: :*

α. Action des germes : Après plusieurs inoculations de bacilles de Koch, il est possible de produire chez les animaux inoculés avec des bacilles paratuberculeux une ébauche de phénomène de Koch.

β. Action des tuberculines : Les animaux inoculés avec des paratuberculeux réagissent aussi bien à la tuberculine de Koch qu'aux paratuberculines correspondantes (Cantacuzène et Irimescu).

7° Propriétés antigènes. — Déviation du complément : Les antigènes des bacilles paratuberculeux se fixent dans un grand nombre de cas sur les sensibilisatrices tuberculeuses. Cette réaction apparaît comme une réaction banale du groupe, et l'on ne peut se fonder sur elle pour affirmer que l'on a affaire à un bacille paratuberculeux.

8° Propriétés immunisantes. — Tous les essais pour vacciner le cobaye et les autres animaux contre le bacille tuberculeux par les bacilles paratuberculeux sont restés infructueux.

III. — *Points communs et divergences entre les bacilles paratuberculeux et les souches étudiées.*

En présence de ces deux ordres de faits : d'une part, des caractères des souches que nous avons étudiées et, d'autre part, des caractères généraux des bacilles paratuberculeux que nous venons de résumer très succinctement, nous devons nous demander quels sont les points communs, quelles sont les divergences.

Les points communs.

Tous les caractères culturaux, sauf le développement aux basses températures et la possibilité de se développer en gélatine à la température du laboratoire, sont communs aux Souches Sac et Humide et aux bacilles paratuberculeux. Il en est de même pour les caractères microscopiques, bien que l'aptitude des bacilles acido-résistants à prendre des formes en massues, des formes filamenteuses comme celles que nous avons observées dans les cultures des Souches « Humide » âgées de trois mois et demi (voir fig. 3) ne soit pas spéciale aux bacilles paratuberculeux et ait été observée dans des cultures de bacilles tuberculeux authen-

tiques (Karwacki, Vaudremer), que des formes en massues aient été vues au niveau de cavernes tuberculeuses (Jensen).

Du point de vue de leur pouvoir pathogène, comme le bacille paratuberculeux, inoculés à la dose de 5 milligrammes, les bacilles étudiés ne produisent que des lésions caséeuses locales; aux doses plus fortes de 10 centigrammes des réactions à fausses membranes péritonéales et des formations nodulaires qui ont tendance à la transformation fibreuse. Ces résultats sont confirmés par l'étude anatomopathologique. Enfin nous n'avons pu produire aucune exaltation de virulence par les passages en série, et généralement vers le troisième passage on n'observe plus la formation de lésions caséeuses locales.

Du point de vue de l'action sensibilisatrice, les tuberculines des Souches Sac et Humide ont une action en tous points comparable à celles des paratuberculines.

Au point de vue de l'action des antigènes méthyliques des souches, on ne peut faire aucune conclusion certaine, étant donné la fréquence des réactions de déviation du complément positives avec les antigènes méthyliques des bacilles paratuberculeux, mais cependant on est frappé par ce fait que l'antigène Humide se fixe sur toutes les sensibilisatrices, humaines, bovines et aviaires, et que l'antigène Sac ne se fixe uniquement que sur les sensibilisatrices aviaires.

Les points de divergences.

Il n'en reste pas moins vrai qu'il existe entre les souches que nous avons étudiées et les bacilles tuberculeux certains points communs.

Si elles se rapprochent des paratuberculeux par leur aptitude à se développer à des températures élevées, elles s'en distinguent néanmoins par leur inaptitude à se développer à la température du laboratoire et à pousser en gélatine.

Au point de vue de leur pouvoir pathogène, plus important encore à considérer que la température et les carac-

tères culturaux, il faut distinguer nettement la Souche Sac de la Souche Humide.

A. — **Souche Sac.**

Le seul caractère qui semble distinguer cette souche des paratuberculeux est son aptitude à entraîner, en injection intraveineuse à forte dose, la mort du lapin avec des lésions congestives rappelant la tuberculose du type Yersin.

Dès lors, dans quel groupe de bacilles acido-résistants est-il possible de classer cette souche ?

Récemment, Boquet (A. et P.), Saenz, Costil, Sadettin, Schaeffer, ont isolé de l'organisme de cobayes neufs, ou inoculés avec des produits non tuberculeux d'origines diverses, des bacilles aviaires authentiques, les uns virulents, les autres avirulents, et d'autre part les bacilles alcoolo et acido-résistants d'un type particulier (Schaeffer, Sadettin, Saenz). Ces derniers présentent certains caractères communs avec les bacilles aviaires :

1° Caractères des cultures en couche épaisse, crémeuse, humide;

2° Comme pour les bacilles tuberculeux, l'ammoniaque suffit à ces bacilles comme source d'azote;

3° Au point de vue de leur pouvoir pathogène, ils sont capables de déterminer, en injection intraveineuse à forte dose, la mort des lapins inoculés avec présence de bacilles acido-résistants dans leurs organes. Pour la poule, inoculés en injection intraveineuse, même à forte dose, à part une splénomégalie, ces bacilles restent sans action. Chez le cobaye, par voie sous-cutanée et intrapéritonéale, ils produisent des lésions locales qui s'abcèdent et guérissent. Ils se comportent donc comme des bacilles aviaires de virulence très atténuée.

4° Les animaux inoculés réagissent à la tuberculine brute et aux tuberculines homologues. La tuberculine de ces souches produit chez les cobayes tuberculeux, même à faible dose, des réactions dermiques papuleuses.

Mais ces bacilles se distinguent des bacilles aviaires :

1° Par leur aptitude à se développer jusqu'à 50 degrés.

2° Par le polymorphisme des colonies isolées sur milieu de Lœwenstein. Alors que les colonies des bacilles aviaires ont toutes le même aspect globuleux.

3° Par leur aptitude à se développer sur les milieux usuels : gélose glycérinée ou non. Leur développement est, en outre, plus rapide que celui du bacille aviaire.

4° Enfin, fait essentiel, ces bacilles sont caractérisés par leurs réactions sérologiques. Outre un antigène commun avec le bacille aviaire, ils contiennent un antigène spécifique de type.

Nous pensons que la Souche Sac se rapproche énormément de ce type de bacilles acido-résistants décrit par Schaeffer, Sadettin, Costil, Saenz, etc. :

1° Par tous les caractères culturaux;

2° Par son pouvoir pathogène;

3° Par son action sensibilisatrice;

4° Au point de vue des réactions sérologiques, nous avons mis en évidence pour cette Souche Sac un antigène spécifique du type aviaire. Faute de temps, nous n'avons pu déterminer si, à côté de cet antigène spécifique de groupe, il n'existait pas un antigène spécifique du type décrit par Schaeffer pour ces bacilles acido-résistants isolés de l'organisme du cobaye. Ce résultat nous manque donc pour pouvoir conclure d'une façon ferme que cette souche appartient précisément à ce type; néanmoins, nous pouvons dire qu'elle s'en rapproche énormément par tous ses autres caractères.

B. — **Souche Humide.**

Au point de vue de leur pouvoir pathogène, trois faits nous semblent différencier ces bacilles des paratuberculeux :

1° Leur aptitude à produire, chez le cobaye, en injection intrapéritonéale à la dose de 10 centigrammes, la formation de cavernes, remplies de caséum, au niveau des poumons;

2° Inoculés en injection intraveineuse au lapin, à forte dose (5 milligrammes et au-dessus), ils déterminent la mort de l'animal avec des lésions rappelant la tuberculose du type Yersin;

3° Chez le lapin, en inoculation sous-cutanée et sous l'action d'une surinfection avec des bacilles bovins virulents, cette souche devient capable de produire au niveau des articulations des lésions d'arthrite fongueuse.

Il est évident que nous sommes assez loin du pouvoir pathogène des bacilles paratuberculeux. Cette souche présente des caractères communs avec les bacilles aviaires : par son aptitude à produire chez le lapin des lésions de la tuberculose du type Yersin; par la possibilité de produire chez cet animal, dans les conditions exposées, des lésions d'arthrite fongueuse, comme celles qu'ont signalé Courmont et Dor, après inoculation sous-cutanée de bacilles aviaires aux lapins.

IV. — *Rapports des bacilles tuberculeux et des bacilles paratuberculeux.*

Dès que les bacilles paratuberculeux furent connus et étudiés, de nombreux expérimentateurs pensèrent pouvoir transformer, soit par des artifices de culture, soit par des inoculations aux animaux à sang froid, les bacilles tuberculeux en bacilles acido-résistants non tuberculigènes (Ramond, Ravaut, Mayer, Lubarsch, Auché, Hobbs, Ledoux-Lebard, Dieudonné, Von Betegh, etc.). Quelques-uns crurent y parvenir (Dubard, Bataillon, Terre, Herzog) mais s'aperçurent dans la suite que les bacilles acido-résistants isolés étaient, en réalité, des souillures. Ferran, par cultures en milieux pauvres et par agitation de ces cultures, crut avoir transformé le bacille tuberculeux en un germe ayant perdu sa virulence et son acido-résistance, cilié, mobile, présentant certains caractères de colibacille. Par passage successif chez l'animal, cet auteur crut également être arrivé à redonner à ce germe ces caractères primitifs de bacille tuberculeux.

Seul Auclair confirma en partie ces expériences, mais ne parvint pas à redonner au germe ses caractères de bacilles tuberculeux. A l'heure actuelle, ces expériences sont un peu tombées dans l'oubli et jamais aucun expérimentateur n'a pu confirmer les résultats de Ferran. Vaudremer, en cultivant des bacilles tuberculeux, sur des milieux pauvres, obtint des bacilles ramifiés ressemblant aux bactéroïdes des légumineuses dépourvus d'acido-résistance. Reporté sur les milieux glycérinés, ces germes reprennent les caractères typiques de bacilles tuberculeux.

Enfin, on sait que Calmette et Guérin, par repiquages successifs sur pomme de terre biliée, glycérinée, sont arrivés à faire perdre sa virulence au bacille bovin, mais ces bacilles conservent, à la virulence exceptée, tous les caractères des bacilles tuberculeux.

La transformation inverse d'un bacille paratuberculeux en bacille tuberculeux a été tentée par de nombreux savants (Dubard, Bataillon, Terre, Lange, Strauss, Kolle, Schlossberger, Phannenstiel, San Felice). Certains (San Felice, Kolle, Schlossberger) crurent être arrivés à redonner à des bacilles acido-résistants saprophytes une virulence semblable à celle des bacilles tuberculeux. Dans la suite, il fut démontré que tous ces résultats étaient faux.

A l'heure actuelle, on peut dire que jamais aucun expérimentateur n'est parvenu, par un artifice quelconque, à transformer un bacille tuberculeux en paratuberculeux, pas plus qu'un paratuberculeux en tuberculeux. Il semble qu'il y ait là une limite qui sépare ces deux groupes de bacilles acido-résistants qui n'a jamais été franchie. Tout ce que l'on a pu arriver à obtenir, c'est la variation temporaire ou définitive d'un facteur biologique : l'acido-résistance, la morphologie, la virulence, mais dans l'ensemble les caractères essentiels du groupe demeurent. A ce propos, nous ne pourrions mieux faire que de citer les conclusions mêmes de M. le Professeur Boquet dans l'étude qu'il a faite de la question dans le *Traité de microbiologie* de Nattan-Larrier, conclusions qui

définissent le problème et qui tracent la voie des recherches.

« Les relations phylogéniques qui unissent les acido-résistants pathogènes (bacilles de Koch, bacilles de l'entérite hypertrophiante des bovidés, bacilles de la lèpre humaine et de la lèpre murine) restent donc hypothétiques. Elles ne seront solidement établies que le jour où l'on sera parvenu, non pas à ramener les bacilles pathogènes à une forme colibacillaire plus ou moins douteuse ou à supprimer temporairement leur acido-résistance, mais à modifier si profondément leur métabolisme que, devenus aisément cultivables aux températures basses et aux températures élevées, dans les milieux glycérinés ou non, ils auront perdu toute virulence, toute toxicité et toute propriété vaccinante. Pour qu'il ne reste aucun doute sur la filiation des éléments ainsi obtenus, la transformation inverse (le retour à la virulence, à la rigueur excepté) devra être réalisée.

» Réciproquement, on ne pourra considérer la transformation d'un bacille paratuberculeux vrai en bacille tuberculeux vrai, qu'à partir du moment où ce germe sera incultivable en dehors des limites thermiques du bacille de Koch, lorsque son protoplasma sensibilisera les animaux normaux à la tuberculine, et qu'il se montrera toxique pour le cobaye tuberculeux. La démonstration sera plus évidente encore si le microbe ainsi modifié sécrète une tuberculine active et s'il provoque, chez une espèce animale quelconque, des lésions indéfiniment transmissibles en série. » (Boquet, *in* Nattan-Larrier, p. 996, 997).

S'il est certain qu'il existe dans l'état actuel des connaissances une limite entre les bacilles tuberculeux et les bacilles paratuberculeux, il n'en reste pas moins vrai que cette limite est mal tranchée.

La Souche Sac, ainsi que les souches lisses du cobaye, comme nous l'avons montré, se rapprochent par certains caractères des bacilles aviaires. La Souche Humide a un degré de plus, déborde par son pouvoir pathogène le cadre des bacilles paratuberculeux pour se rapprocher des bacilles

aviaires. C'est un fait remarquable que, dans les deux cas que nous avons étudiés, ce soient les bacilles tuberculeux aviaires qui semblent former un terme intermédiaire entre les bacilles tuberculeux et les bacilles paratuberculeux.

Nous pensons que la question des rapports des bacilles tuberculeux et des bacilles paratuberculeux doit être envisagée dans le sens d'une continuité de groupes dont les caractères, assez nettement définis, se rapprochent de plus en plus des caractères des bacilles tuberculeux. C'est ainsi que depuis les bacilles acido-résistants saprophytes, dépourvus de toute virulence, jusqu'aux souches que nous avons étudiées, il existe de nombreuses formes intermédiaires. Dans l'état actuel de la question, on ne peut pas pousser cette continuité jusqu'aux bacilles tuberculeux. La limite qui sépare ces deux groupes de bacilles acido-résistants existe, mais elle est mal tranchée. Peut-être des recherches ultérieures pourront-elles montrer qu'il existe des formes intermédiaires, plus nettes encore que celles des souches que nous avons étudiées, tenant à la fois, par leurs caractères culturaux, leur pouvoir pathogène et leur action sensibilisatrice des bacilles tuberculeux et des bacilles paratuberculeux, à tel point qu'il serait absolument impossible de dire si ces formes appartiennent plutôt aux uns qu'aux autres.

CONCLUSIONS

I. — Nous avons étudié deux souches de bacilles acido et alcoolo-résistants : les souches Sac et Humide, isolées par le Professeur Féré, dont nous ne connaissons pas l'origine et qui présentent les caractères suivants :

A. — Souche humide.

1° *Caractères culturaux :*

La souche ne pousse pas à la température du laboratoire, mais entre 30 et 50 degrés.

Les cultures se développent en cinq jours.

Elles présentent un caractère rugueux et pourtant humide.

Les bacilles étudiés se développent sur les milieux usuels.

Leur vitalité est très grande.

2° *Caractères microscopiques :*

Les bacilles se colorent par le Gram, montrent de nombreuses granulations gramophiles, une substance fuchsinophile, une substance amorphe (substance cyanophile).

Ils sont fortement acido et alcoolo-résistants.

Des formes de Streptothrix ont été observées au troisième mois.

3° *Pouvoir pathogène :*

a) Pour le cobaye : Jusqu'à la dose de 5 milligrammes, la souche produit des lésions caséeuses locales. A la dose de 10 centigrammes, après injection intrapéritonéale, on peut observer après six mois la formation de cavernes pulmonaires. A cette dose, les animaux meurent dans la moitié des cas avec des lésions congestives.

b) Pour le lapin : en injection intraveineuse à forte dose (5 mg.), on produit une tuberculose du type Yersin.

c) Pour la poule : A la dose de 1 centigramme, en injection intraveineuse, on détermine la mort de l'animal avec des lésions de la tuberculose du type Yersin. On ne produit rien à des doses plus faibles.

4° *Pouvoir sensibilisateur :*

a) Les animaux inoculés avec cette souche réagissent également à la tuberculine des bacilles tuberculeux virulents et aux tuberculines de la souche.

b) Les tuberculines de cette souche sont bien moins actives en intradermo-réaction que les tuberculines des bacilles tuberculeux ordinaires, pour les cobayes tuberculeux.

5° *Propriétés antigéniques :*

L'antigène méthylique de cette souche se fixe à la fois sur les sensibilisatrices bovines, humaines et aviaires.

6° *Essais de prémunition :*

Nous n'avons produit aucune prémunition chez le cobaye ou le lapin à l'aide d'injection préalable de cette souche.

7° Chez les lapins inoculés avec la souche Humide et surinfectés par des bacilles bovins virulents, nous avons réalisé des arthrites fongueuses où l'on retrouve les bacilles de la souche Humide.

8° *Les essais de traitement* du cobaye tuberculeux à l'aide de cette souche sont restés négatifs.

B. — Souche Sac.

De nombreux caractères sont communs avec la souche Humide. Nous ne signalerons que les caractères distinctifs de ces deux souches.

1° L'aspect de la culture Sac : lisse, crémeuse, luisante.

2° Nous n'avons pas observé avec cette souche de formes de Streptothrix.

3° Caractères pathogènes :

Les cobayes survivent aux inoculations de 10 centigrammes sous-cutanée ou intrapéritonéale, sans autres lésions que des formations caséeuses locales.

Les lapins meurent après injection intraveineuse à forte dose (5 mg.), avec des lésions de la tuberculose du type Yersin.

La poule supporte sans danger les injections intraveineuses jusqu'à 1 centigramme.

Nous n'avons jamais observé chez le lapin inoculé avec cette souche et surinfecté avec des bacilles bovins des lésions d'arthrite fongueuse.

4° L'antigène méthylique de cette souche ne se fixe que sur les sensibilisatrices aviaires.

II. — Nous pensons que la souche Sac se rapproche des souches lisses du cobaye, isolées récemment par Boquet, Saenz, Schaffer, etc.

III. — La souche Humide possède la plupart des caractères des bacilles paratuberculeux et certains caractères des bacilles tuberculeux.

IV. — Aucun expérimentateur n'est arrivé à transformer un bacille paratuberculeux en bacille tuberculeux, et *vice versa*. Nous pensons que les rapports existant entre ces deux types de bacilles acido-résistants doivent être envisagés, plus dans le sens d'une continuité de groupes que dans celui d'une transformation.

Ces deux souches Sac et Humide semblent représenter des types intermédiaires entre les bacilles paratuberculeux et les bacilles tuberculeux.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et, s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession honoré à jamais parmi les hommes; si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu, bon a imprimer :

Le Président,

E. AUBERTIN.

Vu : *Le Doyen,*

Pierre MAURIAC.

Vu et permis d'imprimer :

Bordeaux, le 17 juillet 1936.

Le Recteur de l'Académie,

A. TERRACHER.

BIBLIOGRAPHIE

Albrecht (B.). — Bacilles paratuberculeux et immunisation dans la tuberculose. *Deuts. Tier. Wochenschr.*, t. 39, 19 janv. 1931.

Angelo. — Action de la température sur la vitalité des différentes souches de bacilles tuberculeux. *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 113, p. 1415, 1933.

Auclair (J.). — *Arch. de méd. expérim.*, janv. 1903.

Bezançon et Philibert. — Relation entre le bacille de Koch et les bacilles acido-résistants. Congrès internat. de la tuberculose, 1905.

Birkhaug. — *Ann. de l'Institut Pasteur*, t. 34, p. 19, 1935.

Boquet et Nègre. — *C. R. de la Soc. de biol.*, 19 juin 1920, p. 922; 26 juin 1920, p. 960; *Ann. de l'Institut Pasteur*, t. 37, p. 787, 1923.

Boquet (A.). — *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 116, p. 517, 1934.

— Remarques à propos d'un bacille acido-résistant. *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 117, p. 662, 1934.

— Les bacilles tuberculeux. Conférences faites à la Faculté de médecine de Bordeaux les 19, 20 et 21 février 1936. *Gaz. hebd. des sc. méd. de Bordeaux*, mars 1936, p. 130, 146, 163.

— Les bacilles paratuberculeux, *in* Nattan-Larrier, Précis de microbiologie. Doin, 1931, p. 957.

Boquet et Valtis. — *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 110, p. 165, 1932.

Boquet (P.). — Caractère d'un bacille isolé d'un cobaye inoculé avec un liquide pathologique d'origine humaine. *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 117, p. 659, 1934.

Borrel. — Bacilles tuberculeux et paratuberculeux. *Bull. de l'Institut Pasteur*, mai 1904.

Calmette. — L'infection bacillaire et la tuberculose. Masson, Paris, 1923, p. 435.

— Existe-t-il dans la nature, ou peut-on créer artificiellement des formes saprophytiques du bacille de Koch qui soient capables de se transformer en bacille tuberculeux virulent. Congrès internat. de Lausanne. *Rev. de la tubercul.*, n° 6, déc. 1924.

Corper (H. J.) and Gauss (H.). — The preservation of cultures of human and bovin tubercule bacilli. *Amer. Rev. Tubercul.*, p. 1040, 1923.

Dudgeon. — A réduction in the virulence of tubercule bacilli, stored in normal salive. *Lancet*, n° 2, p. 210, 1914.

Ferran. — *Revue de médecine*, déc. 1901 et janv. 1902.

— *C. R. de l'Acad. des sc.*, 6 août 1897.

— *Arch. gén. de méd.*, 6 janv. 1903.

Floris (S.). — Mutation du bacille tuberculeux en bacille paratuberculeux et thérapeutique par la vaccination paratuberculeuse. *Giorn. di tisiologia*, n° 2, p. 40, févr. 1930.

Gildmeister. — Ueber Variabilitaterscheinungen bei saurefesten. *Bakterien. Zentralbl. f. Bakt.*, t. 86, p. 513, 1921.

Irimescu. — Action comparée des paratuberculines. *C. R. de la Soc. de biol.*, 4 nov. 1935.

Jensen. — Sur les corps en massue dans les cavernes tuberculeuses. *Ann. de l'Institut Pasteur*, t. 32, p. 374, 1924.

Karwacki. — *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 70, p. 180, 1911.

— Influence du temps sur la vitalité des cultures de bacilles acido-résistants. *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 99, p. 1150, 1928.

— Mutation du bacille tuberculeux en Streptothrix. *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 99, p. 1152, 1928.

Lange (B.). — Zur Frage der Virulenzsteigerung saurefester Saprophyter durch Tierpassage. *Deut. Med. Wochenschr.*, 14 avril 1921.

Malkam. — Conservation de l'acido-résistance dans les milieux de cultures pauvres, *Zentralbl. f. Bakt.*, t. 118, p. 167, 1930.

Moriya. — Ueber die Umvandlungshypothese und Lebensdauer des Tuberkulbacillus. *Zentralbl. f. Bakt.*, p. 480, 1909.

Nègre. — Sur les relations qui existent entre les bacilles paratuberculeux et les bacilles tuberculeux. *Rev. de la tuberc.*, n° 2, avril 1924.

Ninni et Bretey. — *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 113, p. 240, 1933.

Potet. — Etude sur les bactéries dites acidophiles. Les paratuberculi-bacilles. Thèse médecine Lyon, 1902.

Rogers (J. B.). — Studies on the viability of the tubercule bacillus. *Amer. Journ. Pub. Health*, t. 10, p. 345, 1920.

Saenz. — Sur les bacilles paratuberculeux de la tortue. *Ann. de l'Institut Pasteur*, juillet 1931.

Saenz, Costil et Sadettin. — Différenciation du bacille tuberculeux, d'origine humaine, des paratuberculeux et des *Streptothricæ* au moyen de leur réaction de toxicité à l'acide sulfurique et acétique. *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 118, p. 215, 1935.

— Douze souches appartenant à divers types de bacilles acido-résistants, isolées de l'organisme de cobayes neufs. *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 118, p. 643, 1935.

— Etude des propriétés biologiques des souches de bacilles acido-résistants isolées de l'organisme de cobayes neufs. *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 118, p. 645, 1935.

— Deux types de bacilles acido-résistants isolés des organes de cobayes, inoculés avec des produits non tuberculeux. *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 119, p. 1286, 1935.

Sanfelice (F.). — Della mutazione che presentano i bacilli acido resistenti nel passagio attraverto gli animali. *Ann. d'Igiene*, t. 30, janv. 1920.

— Intorno alla transformazione di bacilli acidi-resistenti in bacilli tuberculosi. *Boll. ist. serot. milanese*, t. 3, p. 77, 1924.

Schaeffer (W.). — Le séro-diagnostic du bacille de la tuberculose aviaire. Identification de quatre souches aviaires, isolées de l'organisme du cobaye. *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 119, p. 169, 1935.

Schaeffer (W.). — Sur un type particulier de bacilles acido-résistants isolés de l'organisme du cobaye. Identification sérologique. *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 119, p. 961, 1935.

— Sur la classification de certaines souches dites « lisses » de bacilles acido-résistants. *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 120, p. 590, 1935.

Schlossberger und Prigge. — Versuche auf kulturellen Differenzierung der saurefesten Bakteriae. *Zeits. f. Hyg.*, t. 99, p. 186, 1923.

Terre. — Bacilles tuberculeux et paratuberculeux, Thèse médecine, 1904 (cité par Borrel, in *Bull. de l'Institut Pasteur*).

Trosarelli. — Sulla ricerca dei germi acido-resistenti paratubercolari. *Giorn. du batter. e immunologia*, t. 14, p. 1407, juin 1935.

Valtis. — Pouvoir antigène des bacilles paratuberculeux dans la réaction de fixation de la tuberculose. *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 120, p. 590, 1935.

19.708. — Bordeaux, Imprimerie Centrale Delmas, 6, place Saint-Christoly. — 1936.